

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

**Predicción del riesgo de infección grave en niños con
neutropenia febril secundaria a quimioterapia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Baro Fernández

Director

Jesús Ruiz Contreras

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias
Médico-Quirúrgicas

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría



Predicción del riesgo de infección grave
en niños con neutropenia febril
secundaria a quimioterapia

Tesis Doctoral
María Baro Fernández

Madrid 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias
Médico-Quirúrgicas

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría



Predicción del riesgo de infección grave en
niños con neutropenia febril secundaria a
quimioterapia

Tesis Doctoral
María Baro Fernández

Director Tesis Doctoral:
Dr. Jesús Ruiz Contreras

Madrid 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	María Baro Fernández
Título de la Tesis	Predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Jesús Ruiz Contreras
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de Medicina de la UCM. Hospital Universitario 12 de Octubre. Cra. de Córdoba sn. 28041: Madrid
D.N.I./Pasaporte	06519033M
e-mail	jesus.ruiz@salud.madrids.org ; jesuruiz@ucm.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Confirmando que María Baro Fernández ha realizado, bajo mi dirección, el presente trabajo para optar al título de Doctor en Medicina.

El estudio ha sido realizado siguiendo todos los criterios de excelencia de un trabajo científico en los diferentes apartados: estado actual del tema, hipótesis, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones.

La hipótesis de la que parte el trabajo establece que es posible identificar los factores de riesgo de infección grave en los niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia para el tratamiento del cáncer. De esta forma, los niños de bajo riesgo podrían ser tratados de forma conservadora con antibióticos orales y sin ingreso hospitalario.

El estudio recoge, de forma prospectiva, los episodios de fiebre y neutropenia en niños y analiza las diferentes variables y su asociación con el riesgo de infección grave. También evalúa varios modelos publicados de predicción del riesgo, aplicándolos en la población de estudio. Por último, la autora construye un modelo predictivo propio para su población.

Los resultados son relevantes y proporcionan información que ayudará a mejorar el tratamiento de los niños que reciben quimioterapia con fiebre y neutropenia.

En resumen, el trabajo puede ser presentado para su evaluación y defensa pública como Tesis Doctoral.

Madrid, a 15 de Octubre de 2015

Fdo.: Prof. Jesús Ruiz Contreras

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

Para mi hija Julia

Agradecimientos

He aprendido muchas cosas a lo largo del tiempo que he estado trabajando en esta tesis y una de las más importantes, es que caminando solo es difícil llegar lejos. Tengo tanto que agradecer y a tantas personas, que podría escribir otras 30.000 palabras diciendo sólo gracias.

Ante todo, quiero dar las gracias a mi director, el Dr. Jesús Ruiz Contreras. Tengo que agradecer su apoyo constante en este viaje que ha sido más largo y con más obstáculos de los que yo esperaba. Gracias por la orientación, los consejos y las explicaciones, gracias por tu infinita paciencia. Gracias por creer en esta idea y sobre todo, por creer que yo era capaz de llevarla a cabo, incluso cuando a mí me parecía más fácil escalar montañas con las manos atadas a la espalda.

Gracias también al Dr. José Carlos Martínez Ávila, del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre, que se reunió una y mil veces con nosotros para resolver todas nuestras dudas estadísticas, que eran muchas, y sin cuya inestimable ayuda no hubiera sido posible la construcción de nuestro modelo de predicción.

Gracias a todo el personal de la planta 7A del edificio Materno-Infantil del Hospital 12 de Octubre: a los que siempre están, a los que se han ido y a los que han venido, porque lo primero que me gustó de la oncología infantil fue trabajar y desayunar con vosotros. Gracias por guardarme los tubos de la PCT, gracias por interpretar los resultados conmigo, gracias por vuestras sugerencias y muchas, muchas gracias por el apoyo que me habéis prestado en las últimas semanas y sin el que nunca hubiera conseguido terminar esta tesis.

Gracias a los niños enfermos y a sus familias, que cada día me demuestran que es posible pintar cualquier paisaje de colores y que casi siempre hay sitio para la risa. Gracias especialmente a Carlos y a Diana Carolina, que un día se cruzaron en mi vida y cambiaron mi rumbo.

Y gracias a mis padres Julio y Chari, por su ayuda en todos los aspectos relacionados con la tesis, desde los más cotidianos hasta los puramente científicos y matemáticos. Gracias por enseñarme casi todo lo que sé de la vida y lo más importante que sé de la Medicina. Gracias por decirme un día: “Dice el poeta *Merece lo que sueñas*”.

Abreviaturas

AGIHO:	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (Grupo de trabajo en enfermedades Infecciosas de la Sociedad Alemana Hematología y Oncología)
AI:	Aspergilosis invasora
AIC:	Criterio de Información de Akaike
API :	Aspergilosis pulmonar invasora
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BGN:	Bacilos gram-negativos
BUN:	Nitrógeno ureico en sangre
CDR:	Clinical decision rules
CGP:	Cocos gram-positivos
CP+:	Cociente de probabilidad positivo
CP-:	Cociente de probabilidad negativo
CTCAR:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
E:	Especificidad
EA:	Enfermedad activa
ECMO:	Oxigenación con membrana extracorpórea
ECN:	Estafilococo coagulasa negativo
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO :	European Society of Medical Oncology
FOD:	Fiebre de origen desconocido
IBI :	Infección bacteriana invasora
IC:	Intervalo de confianza
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IL:	Interleuquinas
ITU:	Infección del tracto urinario
LBA:	Lavado broncoalveolar

LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LLA:	Leucemia linfoblástica aguda
LMA:	Leucemia mielode aguda
LNH:	Linfoma no Hodgkin
LR+:	Cociente de probabilidad positivo
LR-:	Cociente de probabilidad negativo
MASCC :	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN :	National Comprehensive Cancer Network
NCI:	National Cancer Institute
OR:	Odds ratio
PCR:	Proteína C reactiva
PCT:	Procalcitonina
PDFs:	Productos de degradación del fibrinógeno
QT:	Quimioterapia
R:	Recidiva
RC:	Remisión completa
RCP:	Reacción en cadena de la polimerasa
RNTI:	Registro Nacional de Tumores Infantiles
RMN:	Resonancia magnética nuclear
ROC:	Receiver operating characteristic
RR:	Riesgo relativo
S:	Sensibilidad
SC:	Sepsis clínica
SCN:	Estafilococo coagulasa negativo
SEHOP :	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica
SIOP:	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
SNC:	Sistema nervioso central
SPOG:	Grupo Suizo de Oncología Pediátrica
TAC:	Tomografía axial computerizada
TMP-SMZ:	Trimetropin-sulfametoxazol
TNF:	Factor necrosis tumoral

TPH:	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
UCIP:	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
VHS :	Virus Herpes simplex
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
VRS:	Virus respiratorio sincitial

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I. LOS ORÍGENES: BASES DIAGNÓSTICO-TERAPEUTICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL	1
II. PANORÁMICA ACTUAL: ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL	4
1. Etiología de la neutropenia febril: diagnóstico sindrómico	4
2. Microbiología de la neutropenia febril	5
III. ADAPTÁNDOSE A LAS CIRCUNSTANCIAS: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	8
1. Antibioterapia empírica inicial	8
2. Tratamiento antifúngico empírico	9
3. Profilaxis antibiótica	10
4. Mortalidad de la neutropenia febril	11
IV. EL NIÑO CON NEUTROPENIA FEBRIL.....	12
V. LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CONSTITUYEN UN GRUPO HETEROGÉNEO: MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO	16
VI. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	18
VII. LOS NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN: EL POSIBLE PAPEL DE LA PROCALCITONINA	23
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	29
III. OBJETIVOS	31
IV. MATERIAL Y METODOS	33
1. TIPO DE ESTUDIO.....	33

2. MARCO DEL ESTUDIO.....	33
3. DURACIÓN DEL ESTUDIO	33
4. DEFINICIONES	33
5. POBLACIÓN DE ESTUDIO	37
6. VARIABLES RECOGIDAS	38
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
1. <i>Estadística descriptiva y análisis univariante</i>	40
2. <i>Validación de otros modelos en la población de estudio</i>	40
3. <i>Desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo</i>	41
V. RESULTADOS	43
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EPISODIOS FEBRILES	43
1. Pacientes	43
2. Características de presentación del episodio febril	44
3. Diagnóstico final del episodio febril	46
4. Evolución del episodio febril	51
2. VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO	53
1. Modelo Santoloya	53
2. Modelo SPOG	53
3. Modelo Rackoff	54
4. Efecto de la adicción de la PCT a los modelos	55
3. VARIABLES ASOCIADAS A INFECCIÓN GRAVE. CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DEL RIESGO	57
1. Análisis univariante	57
2. Construcción de un modelo ajustado	60
Regresión logística	60
Análisis discriminante	65

VI. DISCUSIÓN	67
I. Validación de modelos previos de predicción de riesgo	69
1. Validación del modelo Santolaya	69
2. Ampliación de la validación a otros modelos	71
3. Razones para el fracaso de la validación	75
II. Desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo	83
1. Variables incluidas en el nuevo modelo de predicción	89
2. Limitaciones del modelo propuesto	89
III. Perspectivas de futuro: Problemas comunes a todos los modelos de predicción	93
VII. CONCLUSIONES	101
VIII. RESUMEN	103
IX. SUMMARY	107
X. BIBLIOGRAFÍA	111
XI. ANEXO	139

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre en los periodos de pancitopenia que siguen a la administración de quimioterapia es una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento antitumoral en niños y en adultos. Varios factores explican la elevada incidencia de infecciones en estos pacientes: presencia de catéteres centrales, alteraciones de la barrera muco-cutánea, alteraciones nutricionales, exposición y colonización por microorganismos hospitalarios, etc¹. El más decisivo de estos factores es, sin duda, la neutropenia, por lo que la aparición de fiebre en un paciente neutropénico (neutropenia febril) es el punto de arranque para diversas guías de conducta diagnóstica y terapéutica.

El manejo de la neutropenia febril, establecido desde hace cinco décadas, ha ido modificándose a lo largo de los años, hasta conseguir una drástica reducción de la mortalidad. El objetivo del tratamiento se centra, en la actualidad, en desarrollar pautas de actuación diferenciadas, ajustadas al riesgo particular de cada individuo. Para lograrlo es imprescindible disponer de métodos fiables que separen distintos grupos de pacientes según su potencial gravedad.

I. LOS ORÍGENES: BASES DIAGNÓSTICO-TERAPEÚTICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

La era de la quimioterapia moderna se inició en la segunda mitad de los años 40, con el desarrollo de antagonistas del ácido fólico que por primera vez en la historia se mostraron capaces de inducir remisiones transitorias en niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA)². En las décadas siguientes, fueron apareciendo nuevos fármacos con actividad antileucémica y su uso se extendió a otro tipo de tumores. En 1955, se creó en EE UU el

National Cancer Chemotherapy Service Center, con el objetivo de promover el descubrimiento de fármacos activos contra el cáncer³.

Diez años más tarde, se describió la primera pauta de quimioterapia combinada capaz de inducir remisión completa prolongada en niños diagnosticados de LLA⁴, un hito trascendental en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, el uso de fármacos mielosupresores acarreó un incremento notable en la cantidad y gravedad de las infecciones, que se convirtieron en una de las principales causas de muerte en los enfermos oncológicos⁵⁻⁸.

La asociación entre neutropenia e infección fue establecida en los años 60 por Gerald Bodey y colaboradores, que observaron, en pacientes con leucemia aguda, que la incidencia de infección mostraba una relación directa con el número de neutrófilos circulantes: alcanzaba el 53% cuando el recuento de neutrófilos era menor de 100/ μ L y disminuía hasta el 20% entre 500 y 1000 neutrófilos / μ L. La frecuencia de infección dependía, no solo de la intensidad de la neutropenia, sino también de su duración: todos los episodios con recuento inferior a 100/ μ L y una duración igual o superior a 3 semanas se acompañaron de infección. Por último, la recuperación de la neutropenia resultó clave en la evolución de los pacientes: la mortalidad de las infecciones graves llegaba al 72% en aquellos casos con neutropenia muy grave mantenida más de una semana, frente al 30% de los que alcanzaban más de 1.000 neutrófilos/ μ L en ese tiempo⁸. Estos datos, corroborados en múltiples estudios posteriores^{5,6,9-13}, demostraron que la neutropenia febril era una compañera indeseable, pero inseparable de la quimioterapia.

La característica principal de las infecciones en los pacientes neutropénicos es su pobre expresividad clínica, debido a que la neutropenia interfiere con la respuesta inflamatoria del huésped, responsable en gran medida de los signos clínicos. Un estudio realizado en 1975 demostró que, aunque las infecciones localizadas en pacientes neutropénicos suelen cursar con fiebre, otros signos inflamatorios esenciales para el diagnóstico faltan con frecuencia en infecciones mucocutáneas y urinarias y que incluso en la mitad

de los casos de neumonías puede no aparecer consolidación en la radiografía de tórax⁹.

Las infecciones en pacientes neutropénicos no sólo resultan difíciles de diagnosticar, sino que hasta la mitad de los pacientes con bacteriemia fallecía en las primeras 72 horas, antes de la identificación del agente causal⁵. En esta primera época, las infecciones por bacilos gram negativos (BGN) constituían hasta dos tercios de las bacteriemias y su letalidad alcanzaba el 80% en pacientes con hipotensión y el 90% en aquellos con insuficiencia respiratoria⁷.

En definitiva, la decisión de iniciar tratamiento antibiótico no podía basarse ni en los hallazgos clínicos convencionales ni podía retrasarse. En 1968, investigadores del National Cancer Institute propusieron el uso de antibioterapia empírica inmediata a la obtención de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril. Esta medida produjo una drástica reducción en la mortalidad de los pacientes, especialmente visible en las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*⁵. Inicialmente, se utilizaron combinaciones antibióticas que incluían cefalosporinas y/o penicilinas semisintéticas con actividad anti-pseudomonas y aminoglucósidos^{5,10,12,13}. En 1973 se constituyó, en el seno de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el International Antimicrobial Therapy Project Group, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones en pacientes con cáncer y en 1978 publicó el primero de numerosos estudios comparando la efectividad de diferentes pautas antibióticas¹¹.

A pesar de los avances alcanzados, el pronóstico continuaba siendo pobre cuando no se producía la recuperación medular⁶. Phillip Pizzo y cols. demostraron que la incidencia de complicaciones infecciosas era nula tras suspender la antibioterapia empírica en pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD) que completaban 7 días de tratamiento y en los que se recuperaba la cifra de neutrófilos. En cambio, entre aquellos con neutropenia persistente en los que se suspendió la antibioterapia empírica, se produjeron varios episodios de fiebre recurrente, incluidos dos casos de bacteriemia por *E. coli*, que resultaron mortales. No se identificó ninguna complicación cuando los

antibióticos se mantuvieron hasta la resolución de la neutropenia^{12,13}. Se concluyó que la antibioterapia empírica debía mantenerse hasta la resolución de la neutropenia, incluso aunque no se hubiera identificado una infección concreta.

Pese a todas las medidas anteriores, las infecciones continuaban siendo la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer. A partir de los años 60, estudios postmortem de pacientes con leucemia aguda mostraron datos concluyentes de infección fúngica invasora en un 13-30% de los casos¹⁴⁻¹⁷. La adición empírica de antifúngicos al tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril persistente durante 7 días o más, disminuyó la mortalidad global asociada a infección, el número de infecciones fúngicas y los días de fiebre^{13,18,19}.

Sobre estas premisas se elaboraron los principios generales de aproximación diagnóstica y terapéutica a los pacientes con neutropenia febril, que hoy se mantienen vigentes²⁰⁻²³: 1. Educación del paciente para que busque atención médica inmediata si aparece fiebre mientras los neutrófilos estén bajos o en descenso. 2 Cobertura antibiótica empírica de amplio espectro de forma precoz en estas circunstancias. 3. Mantenimiento del antibiótico hasta la resolución, tanto de la fiebre como de la neutropenia, añadiéndose cobertura antifúngica si el paciente neutropénico continúa febril o si la fiebre reaparecía tras 5-7 días de tratamiento antibiótico.

II. PANORÁMICA ACTUAL: ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

Alrededor de un 10-50% de los adultos con tumores sólidos y el 60-85% de aquellos con neoplasias hematológicas presentarán al menos un episodio de neutropenia febril a lo largo de su enfermedad²⁴⁻²⁶. La cifra asciende hasta el 85-90% cuando la duración de la neutropenia supera los 10 días, lo que

justifica la mayor frecuencia de la neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)²⁷.

1. Etiología de la neutropenia febril

El perfil clínico de la neutropenia febril no ha variado sustancialmente a lo largo de los años: en el 45-59% de los pacientes no se consigue identificar ninguna infección y se etiquetan como FOD²⁴⁻²⁹; en el 20-45% de los casos se aísla un microorganismo (infecciones con documentación microbiológica)^{24,26-28,30}; y en el 8-25 % de los enfermos se establece un diagnóstico clínico de infección con cultivos negativos (infecciones clínicamente documentadas) con afectación predominante de tracto respiratorio inferior, cutánea y digestiva^{26-28,31}. Finalmente, menos de un 5% de los episodios se diagnostican como fiebre no infecciosa (fiebre tumoral o asociada a fármacos)²⁷.

Entre las infecciones con documentación microbiológica, las bacteriemias son las más frecuentes; suponen en torno al 20% de los episodios de neutropenia febril y el 74-85% del total de infecciones con aislamiento microbiológico.

2. Microbiología de la neutropenia febril

En los pacientes neutropénicos, la mayoría de las infecciones son endógenas, provocadas por microorganismos que causan la infección tras colonizar la piel o el tracto digestivo. El espectro de bacterias aisladas ha ido variando: cuando se instauraron las primeras pautas de antibioterapia empírica, los BGN⁵ eran las más frecuentes, pero a día de hoy los cocos gram positivos (CGP) predominan en la mayoría de los estudios de países desarrollados^{28,32-34}. En algunos países latinoamericanos, sin embargo, los BGN causan más del 80% de las bacteriemias^{35,36}.

Infecciones bacterianas

Las infecciones por CGP suponen el 60-70% de las bacteriemias monomicrobianas. Las más frecuentes (20-50%) son las causadas por estafilococos coagulasa-negativo (SCN) (*S. epidermidis*, *S. hominis* y *S.*

haemolyticus)²⁷⁻²⁹, organismos de baja virulencia, que sólo excepcionalmente producen infecciones fatales. Son la causa principal de las infecciones asociadas a catéter. En cambio, *Staphylococcus aureus*, segundo gram-positivo en frecuencia (10-30%)^{28,29}, causa una considerable morbi-mortalidad. Los estreptococos del grupo viridans (*S. mitis*, *S. sanguis* y *S. salivarius*), componentes habituales de la microflora de la boca, suponen un 3-41% del total de aislamientos de CGP en pacientes con neutropenia febril, fundamentalmente en aquellos que han recibido quimioterapia con citarabina a dosis altas. Son infecciones potencialmente muy graves, con una mortalidad del 10%^{28,29,32,37}. Los enterococos (5-15% de aislamientos) aparecen generalmente en el contexto de infecciones polimicrobianas e infecciones intraabdominales²⁷⁻²⁹.

Las bacteriemias por BGN son menos frecuentes que las causadas por CGP, aunque si se consideran todos los sitios de infección y las bacterias implicadas en infecciones polimicrobianas, la frecuencia de ambos tipos bacterianos prácticamente se iguala^{31,35}. Los más habituales son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp*, que representan el 60%-78% de los aislamientos de BGN. Provocan infecciones muy graves con una tasa de mortalidad del 7-18% en adultos, frente al 1-5% de mortalidad atribuida a CGP^{26,28,29,31,32,35}.

Las infecciones por anaerobios son infrecuentes. Se aíslan en menos del 5% de los hemocultivos y generalmente como parte de infecciones polimicrobianas con origen en tubo digestivo, tracto respiratorio o piel y tejidos blandos y son más frecuentes en pacientes con tumores sólidos y mucositis intensa^{27,33,35}.

Infecciones fúngicas

Se estima que la incidencia de infección fúngica probada o probable en adultos con neoplasias hematológicas es del 3-4,6%, y hasta del 12% en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)^{38,39}. Actualmente, son más frecuentes las

infecciones por hongos filamentosos (2,3-3%) que por levaduras (0,5-1, 65%). *Aspergillus* spp, supone el 90% de los aislamientos de hongos filamentosos; afecta fundamentalmente al pulmón y con menos frecuencia a los senos paranasales y al sistema nervioso central (SNC). *Candida* spp. es la levadura más frecuente y, sobre todo, se aísla en mucosas y en hemocultivos. En los últimos 15-20 años, las mucormicosis y otras infecciones por otros hongos filamentosos han ido aumentando, aunque siguen siendo infrecuentes.

La mortalidad de las infecciones fúngicas es muy elevada, aunque ha disminuido de forma considerable; en pacientes pediátricos no sometidos a TPH con aspergilosis invasora (AI) ha descendido desde el 87,5% entre 1986 y 2000 hasta el 42% entre 2001 y 2010⁴⁰.

Infecciones víricas

Las infecciones víricas son más frecuentes de lo que se pensaba en pacientes neutropénicos. En ausencia de profilaxis con aciclovir, hasta dos tercios de los pacientes sometidos a un TPH o que reciben tratamiento de inducción para LMA, presentan una reactivación de la infección por virus Herpes simplex (VHS)⁴¹, que se detecta en la mucosa oral de hasta el 66% de los niños diagnosticados de neoplasias hematológicas con neutropenia febril y mucositis⁴². Las infecciones por virus respiratorios de la comunidad no son más frecuentes entre los pacientes neutropénicos que en la población general, pero su capacidad de progresión a infección respiratoria de vías bajas los hace responsables de cuadros potencialmente graves. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) es posible detectar virus respiratorios en el 19% de los pacientes adultos y en hasta el 49% de los niños con neutropenia febril^{43,44}.

Infecciones polimicrobianas

Entre un 25-30% de las infecciones documentadas son polimicrobianas. Con frecuencia, afectan al tracto digestivo inferior (tiflitis e infecciones peri-rectales), vías respiratorias bajas (neumonías y empiema) y piel y partes blandas. Algunos estudios han demostrado que hasta un 10-15% de las bacteriemias en

los adultos con cáncer son polimicrobianas³⁴. Los BGN participan en hasta el 80% de ellas, mientras que los CGP se aíslan en el 40-50% de las mismas. La forma más frecuente es la coexistencia de varias bacterias, aunque también se han descrito infecciones por bacterias y hongos, bacterias y virus o virus y hongos²⁷.

III ADAPTÁNDOSE A LAS CIRCUNSTANCIAS: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Antibioterapia empírica inicial

Puesto que al menos la mitad de los pacientes con neutropenia febril presenta una infección, es imprescindible la administración precoz de antibióticos de amplio espectro con capacidad bactericida, que proporcionen cobertura frente a las bacterias, que se aíslan con mayor frecuencia en cada institución concreta, teniendo en cuenta el perfil de resistencias antimicrobianas y las colonizaciones conocidas de cada paciente, tal y como recomiendan las últimas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guías IDSA), publicadas en 2011²⁴. Tanto las pautas en monoterapia como las pautas combinadas son eficaces y no se ha demostrado la superioridad de ninguna de ellas sobre las demás. No es posible establecer una recomendación única y global, pero todas las pautas eficaces comparten unas características esenciales: actividad bactericida en ausencia de leucocitos, cobertura frente a *P. aeruginosa* y mínima toxicidad posible.

Inicialmente, se utilizaron combinaciones de antibióticos para conseguir sinergismo frente a BGN, cobertura frente CGP y anaerobios, y minimizar el riesgo de selección de cepas resistentes⁴⁵. La forma más extendida de biterapia es la combinación de un aminoglucósido con penicilinas semisintéticas o cefalosporinas de tercera generación con actividad anti-pseudomonas^{31,46}. El principal inconveniente de esta combinación es la

toxicidad de los aminoglucósidos en pacientes que, en muchos casos, ya han recibido o van a recibir citostáticos con un perfil similar de efectos adversos. A partir de los años 90, algunos centros propusieron el uso de doble terapia con beta-lactámicos, igualmente eficaz pero con menos efectos secundarios. Sin embargo, estas pautas se abandonaron por su elevado coste y por la aparición de los carbapenemes⁴⁷⁻⁴⁹.

A partir de los años 80, empezó a explorarse el uso de ceftazidima en monoterapia, aunque el progresivo desarrollo de resistencias explica que en la actualidad, no se considere una alternativa en la mayoría de las instituciones⁵⁰⁻⁵². Sin embargo, otros betalactámicos (cefepime, piperacilina-tazobactam) y los carbapenemes (imipenem-cilastatina o meropenem) son tan eficaces y menos tóxicos en monoterapia que diferentes combinaciones y han llegado a ser el tratamiento de primera línea recomendado por las principales guías clínicas^{24,29,31,46,49,53-56}.

Durante la década de los 90, se desarrolló un considerable debate científico sobre la inclusión o no de vancomicina en el tratamiento empírico de la neutropenia febril. Algunos estudios demostraron que la adición de este antibiótico no se traducía en una disminución significativa de la mortalidad, la duración de la fiebre o la estancia hospitalaria^{57,58}. Por otro lado, el uso extendido de vancomicina y otros glicopéptidos se ha asociado con la aparición de cepas resistentes de *S. aureus* y enterococos⁵⁹. Con todo, existen circunstancias concretas en las que se justifica la cobertura antibiótica empírica frente a grampositivos. Las guías IDSA recomiendan la adición de un glicopéptido en los siguientes supuestos: pacientes con inestabilidad hemodinámica o sepsis grave, neumonía documentada radiológicamente, sospecha de infección grave asociada a catéter, infección de piel y/o partes blandas, paciente con colonización conocida por *S. aureus* meticilin-resistente, enterococos resistentes a vancomicina, o neumococo resistente a penicilina y presencia de mucositis grave²⁴.

2. Tratamiento antifúngico empírico

Cuando la fiebre persiste o reaparece tras 3-5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas. Las infecciones por hongos son de muy difícil diagnóstico precoz por lo inespecífico de su sintomatología y la dificultad de los cultivos para su identificación, por lo que la conducta habitual en este contexto es el inicio de tratamiento antifúngico empírico. Múltiples ensayos clínicos han comparado diferentes fármacos, sin que ninguno se haya mostrado más eficaz que los demás; sin embargo, la mayor toxicidad de la anfotericina B deoxicolato y en complejo lipídico han hecho que ambas hayan caído en desuso en la mayoría de los centros⁶⁰⁻⁶².

Hasta el 22-34% de los pacientes con neutropenia febril reciben tratamiento antifúngico empírico, aunque se estima que la incidencia real de infección fúngica es inferior al 4%^{38,39}. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas (detección de galactomanano, beta-glucano, amplificación de DNA fúngico por RCP y el TC de tórax de alta resolución) ha llevado a plantear la posibilidad de iniciar tratamiento antifúngico en un grupo seleccionado de pacientes con datos sugestivos de infección fúngica, pero sin evidencia de enfermedad sintomática, con las denominadas pautas de terapia anticipada. En un estudio publicado en 2005, el tratamiento dirigido disminuyó la administración de antifúngicos en un 78%⁶³. Sin embargo, un ensayo clínico posterior describió que la incidencia de infección fúngica invasora era mayor en pacientes que recibían terapia anticipada frente a tratamiento empírico (9.1% vs 2.7%)⁶⁴. La mayoría de las guías clínicas consideran que no existe suficiente evidencia ni experiencia para recomendar sustituir el tratamiento empírico por la terapia anticipada^{24,65,66}.

3. Profilaxis antibiótica

Se han ensayado diferentes estrategias para disminuir la incidencia de infección durante los períodos de neutropenia grave. La profilaxis con

fluorquinolonas disminuye de forma significativa la frecuencia tanto de episodios de neutropenia febril, como de infecciones reales, sobre todo de bacteriemias por BGN^{26,67}. En la mayoría de los estudios, la profilaxis no ha demostrado disminuir la mortalidad, aunque un meta-análisis reciente encuentra una reducción tanto de la mortalidad global como de la secundaria a infección en los pacientes tratados⁶⁸. Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) son los antibióticos más utilizados en profilaxis, dado su mayor espectro antimicrobiano, que incluye cobertura frente a *P. aeruginosa*, y su buena tolerancia⁶⁹.

Pese al indudable beneficio de la profilaxis antibiótica en los ensayos clínicos, deben sopesarse los potenciales efectos negativos de esta política, fundamentalmente la selección de bacterias resistentes, tema sobre el los datos son contradictorios⁶⁸⁻⁷². La selección de microorganismos resistentes supone, no sólo una mayor morbi-mortalidad, sino que conlleva la necesidad de pautas empíricas más agresivas y la eventual pérdida de los beneficios que la profilaxis reporta, lo que ocurre cuando el porcentaje de *E. coli* resistente a quinolonas alcanza el 20% en las plantas de medicina general^{73,74}.

El debate sobre la profilaxis con quinolonas en pacientes oncológicos sigue en el aire, lo que se traduce en la falta de consenso en las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas^{24,69,74-76}.

4. Mortalidad de la neutropenia febril

Existen pocos estudios sistemáticos específicamente dirigidos a cuantificar la morbilidad y mortalidad de la neutropenia febril en pacientes con cáncer. En la mayoría de los más recientes, la mortalidad global en adultos se sitúa entre el 3 y el 6 %^{27,29,31,52}. No obstante, la mortalidad real se estima mayor, dado los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos, en los no caben pacientes con comorbilidades significativas, que son relativamente frecuentes en esta población. En 2006, se publicó un análisis de mortalidad muy extenso, basado en la revisión retrospectiva de 55.276 episodios de neutropenia febril en adultos tratados en 115 centros de los EE UU a lo largo de 5 años. La

mortalidad global fue de 9,5%, siendo mayor en pacientes con leucemia aguda, infección fúngica o sepsis por BGN⁷⁷. En las bacteriemias, la mortalidad ronda globalmente el 10%, es mayor en las infecciones por BGN (18%) que por CGP (5%) y cuando se asocia a un foco clínico de infección (mortalidad 12% vs 8%)³⁴. Debe recordarse que hace 50 años, la mortalidad de las bacteriemias por BGN en pacientes neutropénicos alcanzaba el 90%⁵. Sin duda, la consideración de la neutropenia febril como una urgencia médica, el desarrollo de nuevos antimicrobianos y los avances en el tratamiento de soporte, han sido estrategias muy eficaces.

Existen todavía una serie de cuestiones no resueltas, como la pauta empírica óptima en el contexto actual de resistencias antimicrobianas crecientes^{30,78,79}, la duración óptima del tratamiento antibiótico en pacientes con FOD, y la mejor forma de utilizar la terapia antifúngica (empírica vs anticipada)⁸⁰. Por último, el tratamiento de los pacientes en los que la fiebre reaparece tras la defervescencia inicial, constituye otro punto de debate sobre el que es necesario profundizar. Aunque este cuadro se trata de forma similar a la fiebre y neutropenia persistente, existe evidencia de que las infecciones en ambas situaciones son diferentes⁸¹⁻⁸⁴.

IV. EL NIÑO CON NEUTROPENIA FEBRIL

Tanto los adultos como los niños experimentan neutropenias graves y prolongadas tras la administración de algunos tratamientos de quimioterapia, pero ni la naturaleza de las enfermedades por las que reciben el tratamiento, ni el pronóstico final de las mismas, ni los esquemas de tratamiento para una misma enfermedad, son los mismos⁸⁵. Paradójicamente, se ha asumido que la neutropenia febril del adulto y del niño son el mismo cuadro clínico y que pueden tratarse de la misma forma.

En el último informe del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP), las neoplasias hematológicas suponen el 39,6% de los diagnósticos

de cáncer en menores de 15 años en España desde 1980, seguidas por los tumores del SNC (20,7%) y neuroblastomas (10,1%). Las LLA constituyen casi el 80% de las leucemias infantiles⁸⁶. En cambio, en adultos, los tumores más frecuentes son los de estirpe epitelial y las neoplasias hematológicas suponen tan sólo el 7% de los casos^{87,88}. El pronóstico global del cáncer en la infancia es sustancialmente mejor que en adultos, con cifras de supervivencia a 5 años del 76% en la cohorte de niños diagnosticados en España entre 2005 y 2007⁸⁶, 10 puntos por encima de la recogida para pacientes adultos en un informe elaborado por la American Cancer Society⁸⁷.

Existen también, o quizás debido a todo lo anterior, algunas diferencias sustanciales en las complicaciones derivadas del cáncer y su tratamiento, entre ellas la neutropenia febril, que aparece en el 30% de los periodos de neutropenia post-quimioterapia y afecta al 56 % de los niños con cáncer^{89,90}. En primer lugar, un mayor porcentaje de los episodios de neutropenia febril en niños (49-79%) se cataloga como FOD. Las infecciones de diagnóstico clínico son más infrecuentes (5,7-22 %) que en el adulto y entre ellas predominan las infecciones respiratorias de vías altas⁹¹⁻⁹⁴. Otras infecciones, comunes en niños sanos (infecciones de orina, otitis media) son también más frecuentes en niños neutropénicos que en adultos⁹⁵. En cuanto a las infecciones con aislamiento microbiológico, las bacteriemias suponen, al igual que en los adultos, la mayoría de los casos, aunque son proporcionalmente más infrecuentes en niños (54%-83% de todas las infecciones con aislamiento y alrededor del 10-20% del total de episodios de fiebre y neutropenia)^{91,92,96}. Entre las bacterias aisladas en los hemocultivos predominan los CGP (46,9%-82%), fundamentalmente SCN. *E. coli*, *K pneumoniae* y *P. aeruginosa* son los BGN más frecuentes^{90,92,97-102}. Las infecciones por bacterias resistentes han sido menos incidentes en niños, pero comienzan a ser un problema preocupante en algunos centros¹⁰³.

Las infecciones fúngicas son menos frecuentes en niños que en adultos. Aparecen en un 3% de los menores de 18 años que reciben quimioterapia¹⁰⁴, aunque la incidencia parece estar aumentando en los últimos años¹⁰⁵. Afectan

predominantemente a adolescentes mayores de 12 años con leucemia aguda o sometidos a TPH alogénico, aunque hasta el 20-30% de las infecciones fúngicas en niños aparecen en pacientes con tumores sólidos en estadios avanzados¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Se ha descrito que la asociación de fiebre persistente, monocitopenia y elevación de la proteína C reactiva (PCR) incrementa hasta 5 veces la probabilidad de diagnóstico de infección fúngica invasora¹⁰⁷. La mortalidad de las infecciones fúngicas en niños con cáncer, aunque inferior a la descrita en adultos, es también elevada (17,5- 30%)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Las infecciones víricas son más prevalentes en los niños que en los adultos, también entre aquellos con neutropenia febril. Son responsables de entre 5-14% de las infecciones con documentación microbiológica^{89,92} aunque se ha descrito que alcanzan el 34-44% si se optimizan las técnicas de diagnóstico viral^{44,91}. Los más frecuentes son los virus respiratorios de la comunidad¹⁰⁸, en cambio la prevalencia de VHS en la mucosa oral de niños con fiebre y neutropenia es baja (<10%), aunque se ha relacionado con una mayor duración de la mucositis y una peor respuesta al tratamiento empírico inicial¹⁰⁹.

Pese a estas diferencias en la etiología de la neutropenia febril, el diagnóstico y tratamiento en los niños se ha regido por los protocolos y guías elaboradas para pacientes adultos. Diferentes estudios pediátricos han demostrado que la monoterapia antibiótica es tan eficaz como las pautas combinadas¹¹⁰⁻¹¹³ y que no hay diferencias significativas, ni en la toxicidad ni en la eficacia terapéutica, entre carbapenemes, penicilinas y cefalosporinas con actividad antipseudomonas^{114,115}. En 2012 se publicó la única guía disponible hasta el momento, para el diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en pacientes pediátricos¹¹⁶ y recomienda el empleo de un beta-lactámico con actividad anti-pseudomonas o un carbapenem en monoterapia, reservando la asociación de un segundo antibiótico para aquellos pacientes clínicamente inestables o en centros con alta prevalencia de infecciones por bacterias resistentes.

La mortalidad de la neutropenia febril en niños es claramente inferior a la descrita en adultos. La ausencia de comorbilidades, el mejor pronóstico de la enfermedad de base y las diferencias comentadas en los agentes causales de infección, son los principales factores responsables. En los años 90, la mortalidad de los episodios de neutropenia febril en niños se situaba entre el 1-3% ^{85,117} y se asociaba principalmente a bacteriemias por BGN e infecciones fúngicas invasoras. La optimización de la terapia antimicrobiana y del tratamiento de soporte han permitido que en los últimos años descienda hasta el 0-0,5% ^{89,91,92,94}. Estas cifras hacen muy difícil diseñar estrategias generales que permitan disminuir aún más la mortalidad, aunque existe un creciente interés en identificar aquellos factores que se asocian a mayor probabilidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) y de muerte. En algunas series, hasta el 16% de los niños con neutropenia febril desarrollan una sepsis grave, y requieren ingreso en UCI¹¹⁸. La mortalidad en estos casos alcanza el 30% y asciende al 50% si necesitan soporte inotrópico y/o ventilación mecánica¹¹⁹. La situación dista mucho de ser la misma en los países pobres, tal y como ejemplifica un artículo reciente, en el que el 13% de los episodios de fiebre y neutropenia atendidos en un hospital de El Salvador resultaban en la muerte del paciente¹²⁰.

En resumen, la neutropenia febril en los niños presenta diferencias con el cuadro clínico en adultos, tanto en lo referente a su etiología como a su pronóstico: no sólo la mortalidad es menor, sino que menos veces es preciso modificar el tratamiento empírico inicial, el tiempo para la defervescencia es más corto y la frecuencia de efectos secundarios atribuidos a los antibióticos, más baja. La relativa escasez de estudios específicamente diseñados para pacientes pediátricos hace que todavía se carezca de respuestas para muchas cuestiones relevantes (composición y duración óptimas de la terapia antimicrobiana, tanto empírica como dirigida, necesidad de antibioterapia y/o tratamiento antifúngico profiláctico, abordaje de la fiebre y neutropenia persistente y/o recurrente, aplicabilidad de la terapia antifúngica anticipada en pacientes pediátricos), que permitirían diseñar guías más efectivas.

V. LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CONSTITUYEN UN GRUPO HETEROGÉNEO: MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

Hasta bien entrados los años 90, el tratamiento de todos los pacientes con fiebre y neutropenia se llevaba a cabo de forma muy homogénea: recibían antibioterapia intravenosa de amplio espectro y eran sometidos a una estrecha vigilancia hospitalaria hasta la resolución tanto de la fiebre como de la neutropenia. Sin embargo, los pacientes con fiebre y neutropenia constituyen en realidad una población muy heterogénea; existe un grupo de pacientes que padecen infecciones muy graves y de rápida evolución y otro, en el que no consigue documentarse ninguna infección y que no experimenta complicaciones graves durante el tratamiento. El primer grupo se beneficia del tratamiento hospitalario, que permite la adopción rápida de todas las medidas necesarias en enfermos cuya condición clínica puede deteriorarse. En cambio, el segundo grupo podría ser tratado en el domicilio. La puesta en marcha de este tipo de estrategias requiere de la existencia de sistemas de clasificación específicamente desarrollados y suficientemente validados, para no exponer a los pacientes a un riesgo innecesario⁷⁷.

En 1988, James Talcott y cols. desarrollaron el primer sistema de clasificación dirigido a predecir de forma precoz el riesgo de muerte y complicaciones graves de un paciente con fiebre y neutropenia post-quimioterapia. Analizaron 261 episodios de neutropenia febril en pacientes adultos atendidos en el Dana Farber Cancer Institute, encontrando que aquellos pacientes ambulantes en el momento de la aparición de la fiebre, sin comorbilidades importantes y con buen control de la enfermedad de base presentaban una tasa de complicaciones graves inferior al 5% frente al 36% del resto de los pacientes¹²¹. Estos resultados fueron más tarde validados con éxito de forma prospectiva en un estudio llevado a cabo en dos centros de los EE UU¹²². A lo largo de la década de los 90, se propusieron diferentes

fórmulas, basadas en análisis efectuados en diferentes centros de forma individual, sin que se alcanzara un consenso sobre la definición de paciente neutropénico de bajo riesgo ni sobre la forma de identificarlos. En el año 2000, se publicó un estudio multicéntrico, auspiciado por la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), en el que se incluyeron 1.139 pacientes¹²³. Participaron 20 hospitales de 15 países diferentes con el objetivo de diseñar un sistema de clasificación con validez internacional. Fruto de este esfuerzo colaborativo se desarrolló el índice MASCC, en el que se contemplan varias variables con diferente peso específico (ausencia de síntomas o síntomas leves vs síntomas moderados, ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico de tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa, ausencia de deshidratación, paciente ambulante y edad inferior a 60 años) para identificar a la población de pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones graves con una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71%. El índice MASCC ha sido después validado de forma prospectiva en varios trabajos realizados en diferentes países¹²⁴⁻¹²⁶ y en 2002 fue aceptado como herramienta estándar para la asignación del riesgo por la European Society of Medical Oncology (ESMO) y la IDSA. A día de hoy, las principales guías mundiales (IDSA, ESMO, ASCO, NCCN, guías australianas) recomiendan su uso^{24,75,76,127,128}.

La identificación correcta de los pacientes de bajo riesgo no implica necesariamente que todos ellos puedan ser tratados de forma ambulatoria, pero ha sido la llave que ha abierto la puerta a poder explorar esta posibilidad en un grupo concreto de enfermos. Se ha demostrado que la administración en el domicilio de antibióticos orales (quinolonas combinadas con beta-lactámicos o tetraciclinas) en grupos seleccionados de pacientes de bajo riesgo es tan eficaz como la conducta tradicional, con aparición de complicaciones graves en menos del 3-5% de los pacientes¹²⁹⁻¹³¹. De hecho, las últimas versiones de las guías IDSA, AGIHO, ESMO y ASCO recomiendan tratar con ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico orales a aquellos pacientes identificados como de bajo riesgo con el índice MASCC, tras un periodo de observación hospitalaria de duración variable^{24,47,76,128}. Los beneficios del tratamiento ambulatorio son

evidentes: en primer lugar, aumenta el confort y calidad de vida percibida de los pacientes; además, disminuye los costes sanitarios y libera camas de hospitalización; y por último, limita la exposición de pacientes con inmunodepresión grave a bacterias hospitalarias en las que las resistencias antimicrobianas son más frecuentes^{132,133}.

VI. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

El interés por adaptar este tipo de estrategias a niños con neutropenia febril ha sido grande. Resulta evidente que el modelo MASCC no es directamente aplicable en niños, toda vez que no ha sido validado en pacientes pediátricos, además de contemplar variables de escasa o nula validez en niños. Existe un intento de adaptación del modelo propuesto con Talcott que se ha ensayado en pacientes pediátricos, en el que se sustituye la variable cáncer no controlado por la duración prevista de la neutropenia¹³⁴.

En las últimas décadas, se han desarrollado múltiples modelos de predicción del riesgo o “clinical decision rules” (CDR) utilizando diferentes variables, sin que, a día de hoy, exista acuerdo sobre cuál de ellos, si es que alguno, puede aplicarse con seguridad. Uno de los primeros modelos pediátricos, desarrollado al inicio de los 90, demostró que la presencia de hipotensión arterial y escalofríos se asociaba de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia (51,6% vs 11%) y que la persistencia de neutropenia muy grave ($<100/\mu\text{L}$) a las 48 horas del ingreso predecía la aparición de complicaciones e ingreso en UCI¹³⁵. En 1996, se publicaron los resultados de un estudio realizado en Indiana, cuyo objetivo era identificar variables que se asociaban a la presencia de bacteriemia y se encontró que la cifra de monocitos y la temperatura máxima permitían distinguir 3 grupos de riesgo¹³⁶ (Tabla I). A esta misma conclusión llegó un estudio posterior del Hospital for Sick Children de Toronto¹³⁷. La asociación entre la

cifra de monocitos y la presencia de bacteriemia ha sido también señalada en un estudio multicéntrico realizado en los EE UU, aunque en este caso el mejor punto de corte para discriminar a los pacientes de bajo riesgo se estableció en 155 monocitos/ μL ¹³⁸.

Tabla I . Predicción del riesgo de bacteriemia (Rackoff et al., 1996)

Grupo de riesgo	Características	Nº episodios (% total)	Nº bacteriemias %
Bajo	Monocitos $\geq 100/\mu\text{L}$	19/115 (17%)	0/19 (0%)
Intermedio	Mo < 100/ μL y T < 39°C	75/115 (65%)	14/75 (19%)
Alto	Mo < 100/ μL y T > 39°C	21/115 (18%)	10/21 (48%)

n = 74 pacientes, 115 episodios febriles. Mo, monocitos, T, temperatura

En 2001, se publicó uno de los primeros modelos desarrollados fuera de los EE UU y uno de los primeros en incorporar marcadores de inflamación entre las variables a estudio¹³⁹. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en Chile, en el que se describió que 5 variables se asociaban con el diagnóstico final de lo que denominaron infección bacteriana invasiva (IBI), (Tabla II).

Tabla II. Valoración del riesgo de infección bacteriana invasiva (Santolaya et al. 2001)

Variables	Factores presentes	% IBI	Grupo de riesgo
PCR sérica $\geq 90\text{mg/dL}$	0	2	Bajo
Hipotensión	1*	22	Ningún factor
Recaída leucemia	Plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$	17	Plaquetas ≤ 50.000 sólo
Plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$	≤ 7 días QT	21	< 7 días QT sólo
≤ 7 días desde última QT	Recaída leucemia	67	Alto
	Hipotensión	50	
	PCR	38	
	2	48	
	3	75	
	4 ó 5	100	Recaída leucemia sólo

n = 257 pacientes, 447 episodios febriles. Riesgo de IBI según el número y tipo de factores de riesgo. * Análisis en función de diferentes factores de riesgo si sólo estaba uno presente. Sensibilidad 90%, especificidad 65%, VPN 87%, VVP 75%

Con estos datos, se construyó un modelo de predicción del riesgo, que fue posteriormente validado con éxito por los mismos autores¹⁴⁰, describiendo además que la capacidad predictiva del modelo mejoraba sustancialmente si la determinación de PCR se repetía a las 24 horas

La importancia de un período ventana inicial de observación ha sido sugerida en otros estudios, como uno llevado a cabo en el St. Jude Children's Research Hospital en el que la reevaluación del paciente después de 24 horas de iniciada la fiebre y tomados los cultivos, permitía disminuir el porcentaje de pacientes mal clasificados como de bajo riesgo al 0,3%¹⁴¹. Este trabajo propone un modelo de predicción del riesgo basado en la ocurrencia de cualquiera de las siguientes variables: diagnóstico de LMA, aparición de enfermedad grave, fiebre mayor o igual a 39°C y recuento de neutrófilos inferior a 100/ μ L.

En Europa, también se han realizado estudios sobre la predicción del riesgo. En 2003, se publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en un único centro de Berna, en el que se propone un modelo basado en 7 variables (infiltración tumoral de la médula ósea, ausencia de signos de infección vírica, PCR elevada, leucocitos totales, presencia de catéter venoso central, cifra de hemoglobina y diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda pre-B) que permiten identificar a los pacientes con alto riesgo con una sensibilidad de 97%, pero con baja especificidad (29%)¹⁴².

La presencia de sintomatología de infección respiratoria de vías altas como marcador de menor gravedad en pacientes con neutropenia febril ha sido sugerida por otros autores^{143,144}. El Grupo Suizo de Oncología Pediátrica (SPOG), puso en marcha en 2004 un estudio multicéntrico prospectivo, como resultado del cual crearon un nuevo modelo en el que 4 variables con diferente peso específico predicen la ocurrencia de efecto adverso de infección con un VPN de 94% y un VPP 43%¹⁴⁵ (Tabla III). En este mismo grupo de pacientes,

se intentó desarrollar un modelo específicamente dirigido a identificar los casos de bacteriemia, aunque la capacidad predictiva del mismo resultó peor¹⁴⁶. Sin embargo, los resultados del modelo del SPOG no pudieron ser reproducidos en un estudio holandés con el mismo diseño¹⁴⁷.

Tabla III. Predicción de efectos adversos de infección (SPOG 2010)

Característica	Score	Grupo de riesgo	
Quimioterapia > mantenimiento LLA	4	Bajo	Score <9
Hb ≥ 90g/dL	5		
Leucocitos < 300/μL	3		
Plaquetas <50.000/μL	3	Alto	Score ≥ 9

n = 206 pacientes, 423 episodios febriles. Sensibilidad 92%, especificidad 51%, VPN 92%, VPP 50%

Por otro lado, en los últimos años, se han desarrollado estudios con el objetivo de identificar precozmente a los pacientes con mayor probabilidad de presentar complicaciones graves, shock séptico y muerte, lo que permitiría la adopción inicial de pautas antibióticas más agresivas y la vigilancia más estrecha, y quizás reducir la mortalidad. Así, tanto algunas características del paciente (raza no caucásica, edad superior a 12 años) como de la enfermedad de base (LMA, LLA, enfermedad de base avanzada) y del propio episodio febril (hipotensión arterial, neutrófilos totales < 100/μL, monocitos totales < 100/μL, PCR > 9 mg/dL, BUN > 18 mg/dL, hemocultivo positivo) se han asociado a un peor pronóstico^{118,140,148,149}.

Pese al interés que ha despertado el tema, pocos de los modelos han sido reevaluados y validados en poblaciones externas y por investigadores diferentes. Como ya se ha comentado, los resultados de la propuesta del SPOG no pudieron ser reproducidos en un estudio posterior llevado a cabo en otro país¹⁴⁷ y en el año 2010 se publicó un estudio que no consiguió validar el modelo propuesto por el grupo chileno¹⁵⁰. En el mismo sentido, un meta análisis reciente no logró demostrar qué sistema de predicción del riesgo resultaba más eficaz o fiable, pese a incluir casi 8.000 episodios de fiebre y neutropenia¹⁵¹.

Por tanto, es posible concluir que algunas características tanto clínicas como analíticas parecen relacionarse con la presencia de infecciones reales o con su gravedad en niños neutropénicos. Estas variables pueden clasificarse en tres grupos: en primer lugar, características propias del paciente y de su enfermedad de base (enfermedad y situación de la misma, tratamiento antitumoral, infiltración medular...); en segundo lugar, datos derivados de la exploración clínica (clínica de infección respiratoria de vías altas, afectación del estado general, comorbilidades significativas etc.); y por último, determinados parámetros analíticos (hemoglobina, leucocitos y recuento diferencial, cifra de plaquetas, PCR etc.)¹⁵². Sin embargo, la gran heterogeneidad de los estudios realizados ha impedido el consenso sobre la mejor fórmula para valorar el riesgo en los niños con neutropenia febril y por ende sobre cuándo es posible sustituir el tratamiento intravenoso convencional por otras pautas.

Pese a estas dificultades, sí que existen numerosas experiencias en las que pacientes pediátricos etiquetados como de bajo riesgo de infección han sido tratados con antibióticos orales. La mayoría de las veces, la antibioterapia oral se proponía tras un periodo de observación inicial con tratamiento intravenoso convencional de 48-72 horas, toda vez que no hubiera aislamiento en los hemocultivos, el paciente se encontrara afebril y presentara algún dato de recuperación medular¹⁵³⁻¹⁵⁷. Otros grupos han intentado acortar el periodo ventana inicial, proponiendo la antibioterapia oral en las primeras 24 horas desde la aparición de la fiebre y tras la administración de una primera dosis de tratamiento endovenoso. Varios ensayos aleatorizados, con un número limitado de pacientes, han explorado esta posibilidad con éxito, aunque cabe destacar que en algunos de estos trabajos se ha comunicado la ocurrencia de complicaciones graves, incluidas bacteriemias por BGN como motivo del fracaso de la antibioterapia oral¹⁵⁸⁻¹⁶³. Por último, existen algunas experiencias en las que el tratamiento antibiótico oral y ambulatorio se ha propuesto de entrada en grupos seleccionados de niños¹⁶⁴. Dos meta-análisis recientes, que incluyen más de 1.000 episodios de neutropenia febril, han concluido que no existen diferencias significativas en eficacia y seguridad entre el tratamiento

ambulatorio u hospitalario o entre tratamiento oral e intravenoso en grupos seleccionados de pacientes^{165,166}. Las quinolonas, bien solas o combinadas con amoxicilina-clavulánico, son los antibióticos preferidos en las pautas orales, una vez demostrada la ausencia de efectos adversos articulares asociados a su uso¹⁶⁷. Otras veces se ha utilizado la cefixima, con la que existe una amplia experiencia de uso en niños, y que no se ha asociado a la selección de bacterias multiresistentes¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. También en los pacientes pediátricos el tratamiento ambulatorio presenta ventajas frente al hospitalario: reduce el riesgo de adquisición de infecciones nosocomiales, resulta en un ahorro económico considerable^{156,160,161,168,169} y se supone asociado a un incremento en la calidad de vida percibida. Este último punto resulta difícil de objetivar, debido a la complejidad que presenta la valoración de la calidad de vida en niños enfermos, en los que tanto su perspectiva como la de sus padres deben ser tenidas en cuenta. Estudios recientes han puesto de manifiesto que en el caso de la neutropenia febril postquimioterapia, aunque las mediciones de calidad de vida son mejores durante el tratamiento domiciliario, más de la mitad de los padres encuestados prefiere el tratamiento en el hospital¹⁷⁰⁻¹⁷².

VII. . LOS NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACION: EL POSIBLE PAPEL DE LA PROCALCITONINA

Una de las estrategias más exploradas para intentar mejorar la capacidad predictiva de las CDR ha sido la incorporación de diferentes biomarcadores de inflamación, que pudieran relacionarse con la ocurrencia de bacteriemia, especialmente por BGN y otros resultados desfavorables de un episodio febril.

Para ser clínicamente relevante, el uso de un biomarcador debe estar suficientemente validado, su resultado estar disponible en un plazo de tiempo razonable y proporcionar información adicional a la valoración clínica y analítica habitual¹⁷³. Se ha explorado el comportamiento de diferentes marcadores en pacientes con neutropenia febril: reactantes de fase aguda, PCR y procalcitonina (PCT)¹⁷⁴⁻¹⁷⁷, marcadores que indican activación de la cascada de

coagulación (PDFs, trombomodulina soluble, receptor endotelial de la proteína C)¹⁷⁸, citoquinas (TNF α , IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, receptor soluble del TNF, Interferón γ)¹⁷⁹⁻¹⁸², radicales libres¹⁸³ etc. Aquellos cuyo comportamiento es mejor conocido y que han despertado mayor interés son PCR, PCT, IL-6 e IL-8.

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos secretada por diferentes células de estirpe neuroendocrina. En individuos sanos aparece en concentraciones muy bajas¹⁸⁴. En 1993, se publicó el primer estudio sobre su comportamiento en pacientes pediátricos inmunocompetentes, en el que se describió que la concentración de PCT en sangre aumentaba de forma rápida y llamativa en respuesta a infecciones bacterianas graves, mostrando asimismo una rápida normalización tras la instauración de tratamiento antibiótico efectivo¹⁸⁵. A día de hoy, su uso se ha extendido progresivamente de tal forma que es parte importante en la evaluación de la sepsis neonatal, la fiebre sin foco del lactante, el diagnóstico diferencial entre infecciones respiratorias bajas víricas y bacterianas o entre pielonefritis e infección urinaria de vías bajas.

En los pacientes con neutropenia febril, la PCR es el reactante de fase aguda mejor estudiado^{138,139,141,145,149,175,178}; sin embargo, la PCT presenta a priori dos ventajas fundamentales: en primer lugar, se eleva de forma más precoz, alcanzando valores pico a partir de las 6 horas de inicio de la fiebre, mientras que la PCR tarda entre 36 y 50 horas; en segundo lugar, la PCR se eleva en casi todas aquellas circunstancias que cursan con inflamación, por lo que su capacidad para el diagnóstico de infección de forma aislada se ve bastante mermada por su escasa especificidad, lo que no ocurre con la PCT^{184,186}. En el año 2000, investigadores del Children's Hospital University Bonn comunicaron su experiencia con la determinación de PCT y PCR en 376 episodios de neutropenia febril en 120 niños con cáncer¹⁸⁷. Estudiaron además el comportamiento de ambos reactantes en un grupo control de 44 niños con diagnóstico reciente de cáncer y en 31 pacientes en tratamiento quimioterápico sin fiebre. Concluyeron que los valores de PCT son significativamente mayores en aquellos con infecciones que en los episodios de FOD. El aumento de PCT

era notable en los pacientes con bacteriemias por BGN (media de PCT 12.1 ng/mL); de hecho el 80% de los episodios de bacteriemia se asociaban a PCT > 10 ng/mL y los 3 pacientes en los que se documentó una PCT > 100 ng/mL eran pacientes críticos con diagnóstico de sepsis grave y fallo multiorgánico. Los valores de PCT mostraban una rápida tendencia a la normalización a partir de las 48 o 72 horas, tras la instauración de tratamiento antibiótico efectivo; sólo en dos pacientes no se documentó este descenso y ambos niños fallecieron. Por su parte, el valor de la PCR resultó significativamente inferior en los pacientes con FOD, aunque no se documentaron diferencias tan llamativas como las comentadas para la PCT. El valor máximo de PCR se alcanzaba entre el segundo y cuarto día de ingreso y se mantenía elevada hasta el quinto o sexto día, incluso en aquellos casos con evolución favorable. Con respecto a la comparación con los casos control, en casi todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer, la PCR se encontraba elevada frente al 15% que presentaba un aumento discreto de la PCT. En los pacientes ya tratados con quimioterapia sin fiebre y con mucositis 3 y 4, la PCR se encontraba discretamente elevada, mientras que la PCT presentaba valores normales, independientemente de la presencia de afectación de mucosas o no.

La mayoría de los trabajos publicados con posterioridad han corroborado estos datos, que señalan que la capacidad predictiva de la PCT es superior a la de la PCR en pacientes con neutropenia febril^{174,176,177,188}. Sin embargo, un meta-análisis reciente contradecía estos datos al afirmar que, valoradas en términos de área bajo la curva, PCT y PCR son comparables, aunque se comportan de diferente manera en términos de sensibilidad y especificidad¹⁸⁹. La metodología estadística empleada en este trabajo y por tanto sus conclusiones, han sido cuestionadas por los autores de otro meta-análisis más actual en el que no fue posible extraer conclusiones relevantes¹⁷³.

Existen problemas añadidos al uso de la PCT como criterio para establecer el riesgo de infección en niños con neutropenia febril. En primer lugar, los datos que conciernen a su cinética y comportamiento en niños sometidos a diferentes esquemas de tratamiento citotóxico son bastante

limitados; por ejemplo, se ha comunicado que tanto PCR como PCT presentan elevaciones moderadas en pacientes con fiebre secundaria al tratamiento con dosis altas de citarabina¹⁹⁰. Se ha sugerido que la elevación de ambos reactantes es menor en pacientes neutropénicos que en pacientes oncológicos no neutropénicos¹⁷⁴, por lo que su utilidad puede ser inferior en el grupo de pacientes más expuestos a padecer infecciones graves. En segundo lugar, en general, se ha intentado valorar la capacidad predictiva aislada de uno u otro marcador, mientras que, con excepción de la PCR, han sido escasos los intentos de incorporarlos en el desarrollo de modelos de predicción del riesgo. En 2005, investigadores holandeses publicaron un estudio en el que contemplaban la posibilidad de no tratar con antibióticos a un grupo seleccionado de pacientes con neutropenia febril. Entre los criterios de inclusión se encontraba la cifra de IL-8 y ninguno de los pacientes catalogado como de bajo riesgo presentó complicación alguna¹⁶¹. Asimismo, investigadores chilenos comunicaron en 2008 que tanto la PCR superior a 9-10 mg/dL como la cuantificación de IL-8 > 200-300 pg/mL se asociaban a la ocurrencia de sepsis grave en niños con neutropenia febril¹¹⁸. Por último, el equipo de la Universidad de Lille comunicó en el XXXXII congreso de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), el desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo, entre cuyas variables se incluye la cuantificación de PCT¹⁹¹. Todavía más infrecuentes han sido los intentos de incorporar alguno de los nuevos marcadores de inflamación a modelos previamente desarrollados y validados. En este sentido, investigadores españoles publicaron en 2004 un trabajo cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de la PCT en la detección de bacteriemia en pacientes adultos con tumores de órganos sólidos con fiebre y neutropenia postquimioterapia. En todos los pacientes se aplicaban rutinariamente la escala de Talcott¹²² y el índice MASCC¹²³ y se evaluó el efecto de la adición de la PCT a ambas CDR, encontrando que incrementaba la sensibilidad de ambas, aunque en ninguno de los casos estas diferencias resultaron estadísticamente significativas¹⁹².

Por tanto, algunos de los nuevos biomarcadores de inflamación y en especial la PCT, muestran una relación significativa con la ocurrencia de infecciones graves en los pacientes con neutropenia febril. Sin embargo, ninguno de ellos de forma aislada ha resultado suficientemente sensible y/o específico como para guiar la toma de decisiones clínicas. La posible combinación de diferentes marcadores entre sí o contemplando otras variables para su inclusión en modelos más complejos de predicción del riesgo no ha sido aun suficientemente explorada.

JUSTIFICACIÓN e HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La conducta clínica habitual ante la neutropenia febril secundaria a quimioterapia se basa en la administración precoz de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa y la vigilancia estrecha del paciente en régimen de hospitalización. Este tratamiento ha reducido la mortalidad del cuadro a cifras inferiores al 1% en niños con cáncer. Sin embargo, en la mayoría de los episodios de neutropenia febril, no se documenta ninguna infección y los pacientes permanecen estables sin experimentar complicaciones. Es muy probable que una parte importante de estos pacientes estén siendo excesivamente tratados, con repercusiones negativas en su calidad de vida, en el coste económico generado y en la selección de gérmenes resistentes a través del empleo injustificado de antibióticos de amplio espectro.

Por estas razones, se ha propuesto individualizar el tratamiento de la neutropenia febril utilizando pautas antibióticas orales o más cortas, aplicables en régimen ambulatorio, en grupos de pacientes seleccionados. La puesta en marcha de este tipo de estrategias requiere de la existencia de un sistema seguro y ampliamente aceptado de predicción de la presencia de infección grave o desarrollo de complicaciones en los pacientes con fiebre y neutropenia. En pacientes adultos, el índice MASCC cumple esta función, pero este sistema no es aplicable en niños.

Se han publicado diversos trabajos dedicados a elaborar un esquema de predicción específico para poblaciones pediátricas, pero ninguno de estos modelos ha conseguido suficiente aceptación. No conocemos de la existencia de modelos que hayan sido desarrollados o validados en niños con cáncer tratados en España, lo que complica aún más la puesta en marcha de estrategias de tratamiento diferenciadas en función del riesgo en nuestro país.

Existe, por lo tanto una necesidad de conocimiento no cubierta, que este trabajo intenta reducir.

HIPÓTESIS

La hipótesis principal del presente trabajo es que alguna variable o combinación de variables, tanto clínicas como analíticas, bien ya descrita previamente o bien desarrollada de novo a partir del análisis de los datos registrados, puede permitir identificar de forma precoz a los niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia en los que finalmente se diagnóstica una infección grave.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar la reproducibilidad y validez de los modelos de predicción del riesgo de infección grave propuestos por Santolaya¹³⁹, Rackoff¹³⁶ y el Grupo Suizo de Oncología Pediátrica (SPOG)¹⁴⁵ en niños con neutropenia febril grave secundaria a quimioterapia tratados en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la epidemiología de los episodios de fiebre y neutropenia grave secundaria a quimioterapia en una unidad de Hemato-Oncología pediátrica de un hospital terciario de Madrid
2. Identificar en esta población variables predictoras de infección grave presentes en el momento de la primera consulta o en las 24 horas siguientes
3. Valorar la utilidad de la procalcitonina sérica como variable predictora de infección grave en el momento de la primera consulta
4. Valorar el efecto de la inclusión de la PCT en los sistemas de predicción del riesgo propuestos para su validación prospectiva (Rackoff¹³⁶, Santolaya¹³⁹ y SPOG¹⁴⁵).
5. Creación de un nuevo modelo de predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia a partir de las variables registradas.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, acerca del impacto de diferentes variables en el desarrollo de infección grave en una cohorte de niños con neutropenia febril grave secundaria a quimioterapia.

2. MARCO DEL ESTUDIO

La investigación se ha llevado a cabo en la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, un hospital universitario, terciario, y centro de referencia nacional. En la unidad, fundada en 1982, se admiten niños procedentes, no sólo de la población local de referencia sino de cualquier lugar de España. Durante el período de estudio, se han atendido en la unidad una media anual de 38 casos nuevos de cáncer en menores de 15 años, aunque excepcionalmente se han tratado pacientes de hasta 21 años diagnosticados de tumores propios de la edad pediátrica. Cada paciente recibía tratamiento antitumoral de acuerdo a los protocolos vigentes en cada momento, bien nacionales (protocolos de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, SEHOP) o internacionales (protocolos de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, SIOP).

3. DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se han recogido datos de los episodios febriles ocurridos entre noviembre de 2006 y diciembre de 2014.

4. DEFINICIONES

Fiebre: Temperatura axilar superior a 38,5°C en una única toma, o superior a 38°C en al menos dos ocasiones separadas por 1 hora.

Neutropenia grave: conteo total de neutrófilos inferior o igual a 500 / μ L.

Hipotensión arterial: Tensión arterial sistólica o diastólica inferior al percentil 5 para la edad, altura y sexo del paciente¹⁹³ o necesidad de soporte inotrópico para mantener cifras adecuadas

Infección microbiológicamente probada: aislamiento de un microorganismo patógeno en una localización habitualmente estéril (sangre, orina, líquido ceforraquídeo -LCR- etc.). En el caso de microorganismos que forman parte de la microflora de la piel (SCN, *Difteroides* spp, *Micrococcus* spp), se requieren al menos dos hemocultivos positivos para el diagnóstico de bacteriemia, considerándose contaminantes en el resto de los casos. En las infecciones de orina, se ha considerado significativo cualquier recuento microbiológico independientemente del número de unidades formadoras de colonias y de la forma de recolección de la orina. En el caso de aislamientos en localizaciones no estériles (tracto digestivo y piel), se ha considerado infección probada el aislamiento de un patógeno conocido en presencia de signos o síntomas de infección local.

Infección clínicamente documentada: presencia de hallazgos clínicos y/o radiológicos de infección (neumonía, tiflitis etc.) en ausencia de aislamiento microbiológico. Se han incluido las mucositis grados 3 y 4.

Infección grave: se utilizará el término infección grave para hacer referencia conjunta a las infecciones clínica y microbiológicamente documentadas, en oposición al diagnóstico final de fiebre de origen desconocido.

Fiebre de origen desconocido: fiebre sin foco ni etiología identificable tras la realización de historia clínica, exploración física, pruebas radiológicas y cribado microbiológico.

Aspergilosis invasora: se han utilizado los criterios establecidos por la EORTC¹⁹⁴, de acuerdo a los cuales, se considera **aspergilosis invasora probada** a la demostración histopatológica de infección (presencia en una biopsia o PAAF de hifas) o la obtención de un cultivo positivo en una

localización habitualmente estéril, con clínica y/o radiología compatibles con infección. El término **aspergilosis invasora probable** se utiliza para la suma de al menos un criterio del huésped, un criterio microbiológico y un criterio clínico. El diagnóstico de **aspergilosis invasora posible** se establece en presencia de criterios clínicos y del huésped, en ausencia de criterios microbiológicos:

Criterios del huésped:

1. Neutropenia $< 500 /\mu\text{L}$ durante más de 10 días
2. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
3. Corticoides a dosis equivalente de prednisona $> 0,3 \text{ mg/kg/día}$ durante más de 3 semanas
4. Uso de inmunosupresores anti-linfocitos T o análogos de nucleósidos durante los 3 meses previos
5. Inmunodeficiencia grave congénita.

Criterios microbiológicos:

1. Detección de *Aspergillus* por cultivo, examen microbiológico directo o citología en esputo, lavado broncoalveolar (LBA) o aspirado sinusal
2. Antígeno galactomanano positivo en plasma, suero, LCR o LBA.

Criterios clínicos:

1. Presencia de al menos uno de los siguientes signos en TAC torácico: lesión densa bien definida con o sin signo del halo, signo de la media luna o cavitación
2. Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vistas en la broncoscopia
3. Imagen de sinusitis con uno de los 3 siguientes: dolor agudo, úlcera nasal con escara negruzca o invasión ósea
4. Infección del SNC con presencia de lesiones focales o refuerzo meníngeo en la radiología.

Mucositis: Presencia de lesiones eritematosas o ulceradas en la mucosa oral. Se ha clasificado en función de su gravedad de acuerdo a la escala

clínica propuesta por el National Cancer Institute (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAR versión 3.0):

Grado 1: eritema de la mucosa

Grado 2: presencia de ulceraciones parcheadas o pseudomembranas

Grado 3: ulceraciones o pseudomembranas confluentes con sangrado ante traumatismos menores

Grado 4: necrosis tisular con sangrado espontáneo y/o amenazante para la vida.

Las mucositis grados 3 y 4 se han considerado infección grave, independientemente de que hubiera aislamiento microbiológico o no, de acuerdo a lo establecido en estudios previos con objetivo similar¹³⁹.

Infiltración medular: Se considero que existía infiltración medular si el recuento de blastos excedía del 5% o si existía evidencia de infiltración por tumor sólido en el último aspirado/biopsia de médula ósea realizado con anterioridad al episodio febril.

Categorías de tratamiento antitumoral: Los protocolos de quimioterapia se clasificaron de acuerdo a su intensidad en 5 grupos, según previamente descrito⁸⁹:

Grupo 1, tratamiento intensivo para leucemia aguda o linfoma no Hodgkin (LNH): tratamiento de inducción de LLA, tratamiento de consolidación e intensificación de LLA de alto riesgo, cualquier tratamiento de LMA, tratamiento de primera línea de linfomade células B y tratamiento de segunda línea de leucemia aguda y LNH).

Grupo 2, tratamiento de intensidad moderada para leucemia aguda y linfoma: tratamiento de consolidación e intensificación para LLA de riesgo estándar e intermedio, tratamiento de primera línea de LNH no de células B y tratamiento de primera y segunda línea para linfoma de Hodgkin.

Grupo 3, tratamiento de mantenimiento de leucemia aguda o linfoma.

Grupo 4, tratamiento intensivo de tumores sólidos: neuroblastoma de alto

riesgo, sarcomas de partes blandas y tumores óseos, tumores del sistema nervioso central (SNC) en menores de 3 años o diseminados y cualquier tratamiento de segunda línea.

Grupo 5, tratamiento de intensidad moderada para tumores sólidos: neuroblastoma y tumores del SNC de riesgo estándar, tumor de Wilms y otros tumores.

5. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes menores de 21 años con diagnóstico previo de cáncer, tratados en la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre, que presentaron fiebre y neutropenia grave secundaria a quimioterapia entre noviembre de 2006 y diciembre de 2014. Se excluyeron los episodios febriles ocurridos en el contexto de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Cada paciente podía presentar uno o varios episodios febriles. Se han incluido tanto los episodios que ocurrían con el paciente ambulante como ingresado.

En todos los casos, los pacientes recibieron tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro de acuerdo a las guías vigentes en la unidad en cada momento. Brevemente, tras la aparición de fiebre se obtenían hemograma, perfiles hepático y renal, PCR y PCT, hemocultivos pareados de vía periférica y catéter central, exudados faríngeos para cultivo de virus, bacterias y hongos y urocultivo por micción espontánea o por bolsa en niños no continentes. En época epidémica de gripe y VRS se realizaba aspirado nasofaríngeo para detección rápida de ambos patógenos. Todos los pacientes eran ingresados y tratados con ceftazidima intravenosa (150 mg/kg/día en 3 dosis) hasta el año 2007 y con meropenem intravenoso (60 mg/kg/día en 3 dosis) desde entonces en adelante, tras comprobar un paulatino ascenso en los aislamientos de gérmenes productores de beta-lactamasas de espectro extendido. El uso de glicopéptidos (teicoplanina 10 mg/ kg/ dosis, cada 12

horas, las tres primeras dosis y cada 24 horas las siguientes) se reservaba para aquellos pacientes que hubieran recibido en el ciclo previo citarabina a altas dosis ($>500 \text{ mg/m}^2$), presentaran mucositis grado 3-4, colonización conocida por neumococo o cuadro de sepsis grave/shock séptico. En aquellos pacientes con fiebre persistente, se extraían hemocultivos de la vía central cada 48 horas y en aquellos con fiebre y neutropenia persistentes tras 96 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, se efectuaba un primer cribado de infección fúngica (radiografía y/o TAC de tórax, ecografía de abdomen, detección de galactomanano sérico) y se iniciaba tratamiento antifúngico empírico con voriconazol o anfotericina B liposomal. El tratamiento antibiótico empírico se mantenía durante un mínimo de 7 días y hasta tener evidencia de recuperación medular, siendo posible el alta al domicilio con ciprofloxacino oral en aquellos niños con buena tolerancia, que residieran en la Comunidad de Madrid y con neutrófilos en ascenso. Todos los pacientes recibían profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol (2.5 mg/kg/día en dos dosis, dos días a la semana).

6. VARIABLES RECOGIDAS

Para cada episodio de fiebre y neutropenia se recogieron las siguientes variables:

- Edad y sexo del paciente.
- Enfermedad de base y tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- Actividad de la enfermedad en el momento del episodio febril (remisión completa, enfermedad activa, recaída o progresión).
- Presencia o no de invasión medular en el momento del episodio febril.
- Grupo de tratamiento y número de días transcurridos desde el final de último ciclo de quimioterapia.
- Hospitalización en la semana previa al inicio de la fiebre y número de días transcurridos desde el alta.

- Días transcurridos desde la constatación de neutropenia ($< 500 /\mu\text{L}$) hasta la aparición de fiebre.
- Fiebre máxima termometrada antes de la primera consulta.
- Presencia o no de catéter central permanente.
- Datos relevantes en la exploración física en el momento del ingreso por fiebre: hipotensión arterial o mala perfusión periférica, mucositis y grado, disnea, necesidad de oxigenoterapia.
- Datos analíticos en el momento de la primera consulta: leucocitos totales, neutrófilos totales, monocitos totales, cifra de hemoglobina, cifra de plaquetas, cuantificación de PCR y PCT. La PCR se cuantificaba tanto en el momento de la primera consulta como transcurridas 24 horas del inicio de la fiebre. Con respecto a la PCT, durante los dos primeros años del estudio, su determinación no formaba parte de la cartera de servicios del laboratorio de bioquímica del Hospital 12 de Octubre, por lo que la determinación se efectuó con los kits individuales B.R.A.H.M.S PCT-Q. Se trata de un test inmunocromatográfico para la medición semicuantitativa de PCT, que utiliza anticuerpos monoclonales y que es capaz de determinar cuatro tramos de concentraciones: $< 0,5 \text{ ng/mL}$, $0,5\text{-}2 \text{ ng/mL}$, $2\text{-}10 \text{ ng/mL}$ y $>10 \text{ ng/mL}$. Desde el año 2009, la PCT se ha determinado en el laboratorio, mediante inmunoensayo con electroquimioluminiscencia, un método cuantitativo que proporciona valores concretos. A fin de unificar los datos recogidos antes y después, todos los valores de PCT se han registrado de acuerdo a los rangos de la técnica semicuantitativa.
- Días hasta la resolución de la fiebre.
- Resultados de hemocultivos, urocultivos, exudados faríngeos y otras muestras extraídas para cultivo.
- Diagnóstico final del episodio febril.
- Resultado final del episodio febril: necesidad de ingreso en UCIP y mortalidad.

7. ANALISIS ESTADÍSTICO

1. Estadística descriptiva y análisis univariante

Las variables cuantitativas se expresan en forma de mediana con rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se han expresado en número absoluto y en porcentajes.

Las medias de variables cuantitativas se compararon mediante el test t de student cuando se trataba de dos muestras y ambas seguían una distribución normal; cuando la distribución de las muestras no era normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La normalidad de las muestras se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff.

La comparación entre variables cualitativas se hizo mediante el test de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando el valor de alguna de las celdas era menor de 5. El efecto de asociación de las variables independientes cualitativas binarias con la variable dependiente se estimó con el cálculo de la odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

2. Validación de otros modelos en la población de estudio

Para la validación de los modelos propuestos por Santolaya¹³⁹, Rackoff¹³⁶ y el SPOG¹⁴⁵, se aplicó cada uno de ellos a los datos de nuestra población, calculando la: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (LR+) y cociente de probabilidad negativo (LR-).

Se consideró que el modelo quedaba validado cuando la diferencia entre el límite inferior del IC 95% del modelo original y del mismo modelo aplicado en nuestra población no era superior al 5%, en cada uno de los parámetros calculados.

3. Desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo

Para el desarrollo de un nuevo modelo de predicción del riesgo se han utilizado el análisis de regresión logística y el análisis discriminante.

La selección de variables para la construcción del mejor modelo posible se realizó en términos del Criterio de Información de Akaike (AIC)¹⁹⁵. Se trata de una medida de la calidad de un modelo estadístico concreto, que contempla tanto la bondad de ajuste del modelo como su complejidad, penalizando aquellos modelos que contemplan un mayor número de parámetros estimados. El efecto de cada variable independiente en la variable dependiente (presencia o no de infección) contemplada en el modelo resultante, se expresó mediante la odds ratio con los intervalos de confianza del 95%.

A partir del mejor modelo estimado por regresión logística en términos de AIC, se desarrolló un sistema de puntuación simplificado basado en las sumas de los diferentes valores asignados cada una de las variables. El valor de cada variable se determinó multiplicando los coeficientes de regresión por 2 y redondeándolos al entero más próximo¹⁴⁵. Se comprobó el funcionamiento del sistema de puntuación propuesto con diferentes puntuaciones, considerándose que la sensibilidad mínima que debía alcanzar era de 90%

El funcionamiento de los modelos propuestos mediante regresión logística y análisis discriminante se comprobó mediante el método de validación cruzada ("k-fold cross validation")¹⁹⁶. Se trata de una técnica utilizada para evaluar la idoneidad de un análisis predictivo, mediante la división aleatoria de los datos en $k, 1, 2, \dots, i, j, k$ subconjuntos con el mismo número de observaciones en cada uno de ellos. De estos subconjuntos se reserva uno (k_i) como conjunto de validación o prueba, para verificar la capacidad predictiva del modelo estimado con los otros subconjuntos (conjuntos de entrenamiento). La medida utilizada para determinar la habilidad predictiva es el número de sujetos clasificados correctamente, dividido por el número de individuos totales. El proceso de validación se repite con cada uno de

los subconjuntos un total de n réplicas. El resultado final es la media aritmética de los resultados de cada repetición para obtener un único resultado. En el presente estudio, la muestra se ha dividido en 4 subconjuntos y se han realizado 500 repeticiones ($\kappa = 4$ y $n=500$).

Para analizar la capacidad discriminatoria de los diferentes modelos construidos se ha utilizado el área bajo la curva ROC.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EPISODIOS FEBRILES

1. Pacientes

Durante el periodo de estudio, se trataron en la unidad un total de 363 episodios de fiebre y neutropenia en 148 niños con una mediana de edad de 4 años (rango 2 meses-19 años). La mayoría de los pacientes (73,6%) eran de raza caucásica y el 16,2% de origen hispano; el 10% restante abarcaba niños de etnia gitana, africanos y asiáticos. Las principales características de los pacientes en el momento del episodio febril aparecen recogidas en la Tabla IV.

Tabla IV . Características de los pacientes con episodios de fiebre y neutropenia

Número de pacientes	148	
Sexo: número de niñas	57	
Edad en años (<i>mediana, rango</i>)	4,5	0,17 – 19
Enfermedad base de los pacientes	Nº	%
Neoplasias hematológicas*	92	61
LLA	49	53,2
Leucemia B madura	3	3,2
LMA	14	15,2
LNH	19	20,6
Enfermedad Hodgkin	7	7,6
Tumores sólidos	58	39
Hepatoblastoma	2	3,4
Histiocitosis	2	3,4
Neuroblastoma	9	15,5
Osteosarcoma	4	6,9
Rabdomiosarcoma	8	13,8
Sarcoma de Ewing	5	8,6
Tumor SNC	23	39,6
Tumor de células germinales	2	3,4
Tumor de Wilms	3	5,1
Actividad enfermedad en episodio febril:		
Remisión completa	159	44
Enfermedad activa	141	39
Recaída	63	17

* 2 pacientes presentaron un segundo tumor: Linfoma linfoblástico T y LLA

Noventa y cuatro pacientes presentaron varios episodios febriles (mediana 2, rango 1-10, rango intercuartílico:1-3). Noventa y dos pacientes (61%) recibían tratamiento quimioterápico por diagnóstico previo de neoplasia hematológica, fundamentalmente leucemia aguda (71,6% del total de neoplasias hematológicas). Entre los tumores de órganos sólidos, los más frecuentes son los del sistema nervioso central y neuroblastomas (39,6% y 15,5%, respectivamente). Dos pacientes presentaron un segundo tumor durante el período de estudio: un varón con diagnóstico previo de linfoma de Burkitt abdominal a los 2 años de vida fue posteriormente diagnosticado de linfoma linfoblástico mediastínico T y un lactante diagnosticado a los 8 meses de LMA presentó con posterioridad una LLA pro-B. En el momento de aparición de la fiebre, el 44% de los niños se encontraba en remisión completa y el 17% recibía tratamiento para enfermedad refractaria o en recaída. En 79 de los episodios febriles (21,7%), los pacientes presentaban infiltración tumoral en médula ósea.

3. Características de presentación del episodio febril

La distribución de los episodios febriles y el número de los mismos diagnosticado de infección grave en los diferentes años del estudio aparece reflejado en la Figura 1. Se observó un incremento en el número de episodios febriles tratados a partir del año 2008 en relación a un aumento progresivo en el número de casos de cáncer infantil atendidos en la unidad (37 casos nuevos en el año 2008 vs 54 casos nuevos en 2014).

En el 35,8% de los episodios, el paciente se encontraba ingresado por otros motivos en el momento de aparición de la fiebre. La mayoría de ellos era portador de un dispositivo de acceso vascular permanente con reservorio. El 72,4% de los niños había recibido tratamiento quimioterápico en la semana previa al episodio febril. La mediana de días con neutropenia grave ($< 500/\mu\text{L}$) antes de la aparición de fiebre fue de un día y medio; en 49 casos la duración de la neutropenia fue superior a 10 días y en 38 superior a dos semanas. La fiebre máxima media termometrada en el momento de la primera valoración fue

de 38,4°C. Sólo 8 pacientes presentaron hipotensión arterial en la primera valoración. En una cuarta parte de los casos se evidenció mucositis, grados NCI 1 y 2 la mayoría de las veces.

Desde el punto de vista analítico, la mayoría de los episodios cursaron con inmunosupresión muy grave: los conteos de neutrófilos y de monocitos resultaron inferiores a 100/ μ L en 233 y 222 episodios respectivamente. La cifra de plaquetas fue inferior a 50.000/ μ L en la mitad de los casos y la hemoglobina superior o igual a 9 g/dL en el 52%. En 54 episodios la PCR basal resultó superior o igual a 9 mg/dL y en 59 casos más se comprobó un ascenso por encima de 9 mg/dL en la PCR repetida a las 24 horas. En 285 de los 363 episodios febriles, se realizó cuantificación de PCT en el momento la primera consulta, la inmensa mayoría de las cuales (77,89%) resultó inferior a 0,5 ng/mL. Se demostró la existencia de una correlación positiva entre los valores de PCT basal y las determinaciones de PCR basal y a las 24 horas (índice de correlación de Pearson de 0,42 y 0,28 respectivamente, $p < 0,0001$). Las principales características de los episodios febriles aparecen reflejados en la Tabla V.

Figura 1. Episodios febriles y diagnósticos de infección grave por años de estudio

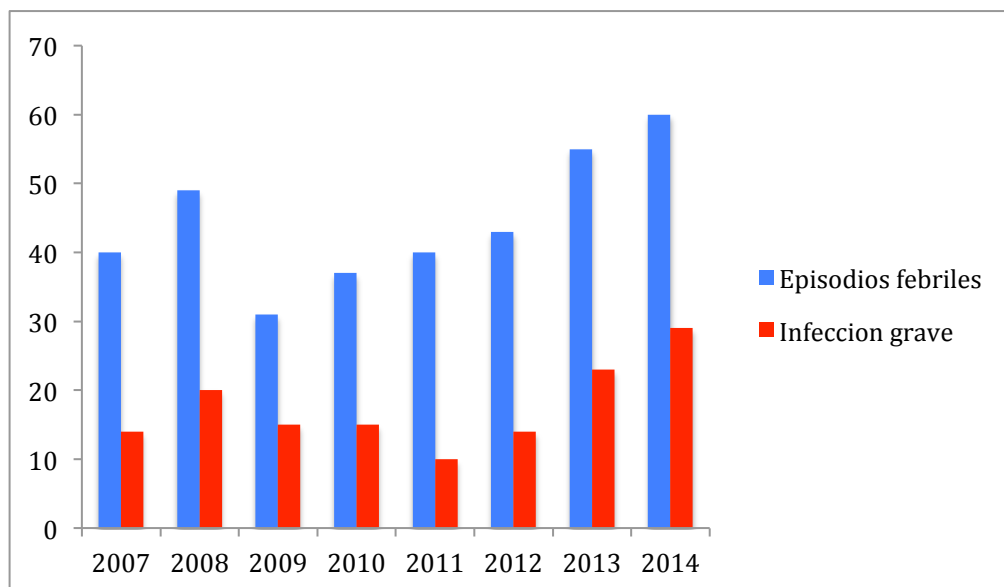


Tabla V . Características de los episodios febriles

Características	Nº	Rango	Q25	Q75
Número de episodios febriles	363			
Fiebre (<i>mediana, rango</i>)	38,3	38-40,5	38	38,6
Hipotensión	8			
PAC	353			
Mucositis	95 (26%)			
Grado 1	42			
Grado 2	31			
Grado 3	14			
Grado 4	6			
Analítica (<i>mediana, rango</i>)				
Leucocitos / μ L	430	0-7400	200	875
Neutrófilos / μ L	30	0-500	0	100
Monocitos / μ L	20	0-4250	0	120
Hemoglobina g/dL	9,1	3,1-14,6	8,1	10,1
Plaquetas $\times 10^3$ / μ L	48	3,3-697	24	112
PCR mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	2,75	0-40,19	1	6,24
PCR 24 horas mg/dL (<i>mediana, rango</i>)	5,45	0-48,84	2,59	10,75
PCT ng/mL				
< 0,5	222			
0,5 -2	49			
2 – 10	7			
> 10	7			
Días desde última quimioterapia	5	0-18	1	8
Días desde alta	3	0-100	0	7
Intervalo neutropenia y aparición fiebre	1,5	0-103	0	4,7

3. Diagnóstico final del episodio febril

En 213 de los episodios febriles (58,6 %) el diagnóstico final fue fiebre de origen desconocido.

En 34 episodios (9,3%) se estableció un diagnóstico clínico de infección sin ningún aislamiento microbiológico. En 12 casos se diagnosticó una neumonía o una infección respiratoria de vías bajas con hipoxemia, 7 pacientes presentaron tifitis o ileitis focales, 3 infecciones de partes blandas y 6 mucositis grados NCI 3 y 4. En 2 episodios febriles en un mismo paciente, se diagnosticó un absceso odontogénico; un paciente se diagnosticó de herpes zoster, otro de

sinusitis aguda y se diagnosticaron 2 episodios de candidiasis crónica diseminada, una de ellas en un niño con diagnóstico de tiflitis en el mismo episodio febril. En un único caso se estableció el diagnóstico de sepsis clínica en ausencia de cultivos positivos. La paciente era una niña de 3 años de edad, diagnosticada de LLA cromosoma Philadelphia positivo (grupo de alto riesgo) que recibía tratamiento quimioterápico de primera línea y que presentó un cuadro febril (temperatura máxima 39,2°C) con elevación muy llamativa de reactantes de fase aguda (PCR 40,10 mg/dL y PCT 198,36 ng/mL) y deterioro hemodinámico grave que motivó su ingreso en cuidados intensivos. El diagnóstico al alta de la UCI fue de shock séptico, pese a negatividad de los hemocultivos recogidos antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico.

En 116 episodios (31,9%) el diagnóstico final fue una infección con documentación microbiológica. En 7 casos se aisló únicamente un virus respiratorio en el aspirado nasofaríngeo (3 VRS, 3 virus Influenza y un adenovirus). Ninguno de estos pacientes presentó hipoxemia, alteraciones radiológicas o clínica respiratoria sugestiva de infección de vías bajas, por lo que estos 7 episodios no se han considerado infecciones graves de cara a la validación y construcción de modelos de predicción del riesgo.

Las infecciones de orina resultaron ser las infecciones con documentación microbiológica más frecuentes. Se registraron un total de 56 urocultivos positivos, predominantemente por BGN, entre ellos 5 episodios de bacteriemias de origen urinario.

Se diagnosticaron un total de 36 bacteriemias (9,9% del total de episodios febriles, 29,3% del total de infecciones con documentación microbiológica). Veinte fueron causadas por CGP, la mayoría de ellas (n=17) infecciones asociadas a catéter por SCN. En 15 episodios se diagnosticó una bacteriemia por BGN, sobre todo por *E. coli*. El diagnóstico diferencial de los episodios de neutropenia febril clasificados por síndromes y aislamientos microbiológicos aparece resumido en la Tabla VI.

Tabla VI. Diagnóstico sindrómico de los episodios febriles

Características	Nº	%
Fiebre de origen desconocido	213	58,68
Infección clínicamente documentada *	34	9,37
Neumonía	12	3,31
Tiflitis e ileitis	7	1,93
Infección de piel y partes blandas	3	0,83
Mucositis	6	1,65
Absceso odontogénico	2	0,55
Herpes Zoster	1	0,28
Candidiasis crónica diseminada	2	0,55
Sinusitis aguda	1	0,28
Sepsis clínica	1	0,28
Infección microbiológicamente documentada	116	31,96
Hemocultivo **	36	9,92
BGN	16	4,41
CGP	20	5,51
Anaerobios	1	0,28
ITU **	56	15,43
BGN	52	14,33
CGP	4	1,10
Virus BK	1	0,28
Exudado cutáneos **	5	1,38
Mucositis con aislamiento microbiológico **	14	3,86
Neumonía **	6	1,65
Virus respiratorios	3	0,83
Aspergilosis pulmonar probable	3	0,83
Heces	4	1,10
IRVA por virus respiratorios de la comunidad**	9	2,48

* Un episodio febril fue diagnosticado de ambas tiflitis y candidiasis crónica diseminada

** Incluye episodios con más de un aislamiento microbiológico.

En cinco episodios se diagnosticó una infección de piel y partes blandas con aislamiento microbiológico: 2 ectimas gangrenosos sin bacteriemia, una celulitis preseptal y un absceso perirectal, todos por *P. aeruginosa* y una infección de la herida quirúrgica por SCN en un niño intervenido de un tumor cerebral. Tres pacientes fueron diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasora probable y otros 3 padecieron neumonías víricas (2 por VRS y 1 por virus Parainfluenza). Catorce episodios fueron etiquetados de mucositis con

sobreinfección, fúngica en 12 casos y herpética en dos. Cuatro episodios fueron diagnosticados como diarrea de origen infeccioso (2 por rotavirus, una por *Campylobacter* y una por *C. difficile*).

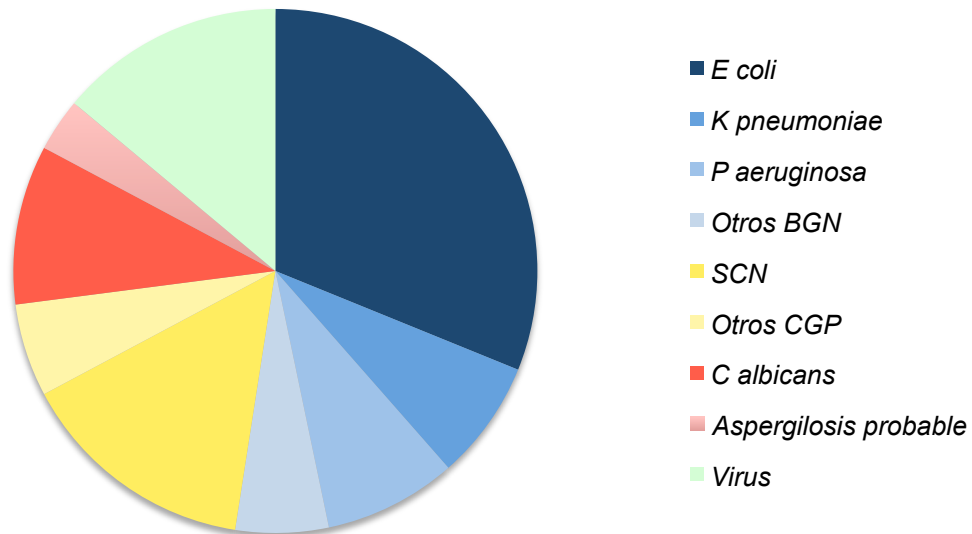
Se diagnosticaron 13 infecciones con más de un aislamiento microbiológico. La asociación más frecuente fue la coexistencia de una infección urinaria por BGN y la presencia de otro agente patógeno en otra localización. Se identificó una bacteriemia polimicrobiana (*E. coli* y *Salmonella* spp) y una ITU con aislamiento de *P. aeruginosa* y *E. faecalis*. Los aislamientos de estas infecciones mixtas están recogidos en la Tabla VII.

Tabla VII . Aislamientos en Infecciones mixtas

SCN en hemocultivo	y	<i>Escherichia coli</i> en urocultivo
SCN en hemocultivo	y	Virus BK en orina
SCN en hemocultivo	y	Infección respiratoria alta por VRS
SCN en hemocultivo	y	Neumonía por VRS
SCN en hemocultivo	y	Mucositis por <i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> en hemocultivo	y	Aspergilosis pulmonar probable
<i>Escherichia coli</i> en hemocultivo	y	<i>Salmonella</i> spp en hemocultivo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> en orina	y	<i>Enterococcus faecalis</i> en orina
<i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina	y	Infección respiratoria por Influenza A
<i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina	y	Neumonía por Parainfluenza
<i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina	y	Infección partes blandas <i>P. Aeruginosa</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> en orina	y	Otomycosis por <i>Aspergillus</i> spp
<i>Proteus mirabilis</i> en orina	y	Mucositis por <i>Candida albicans</i>

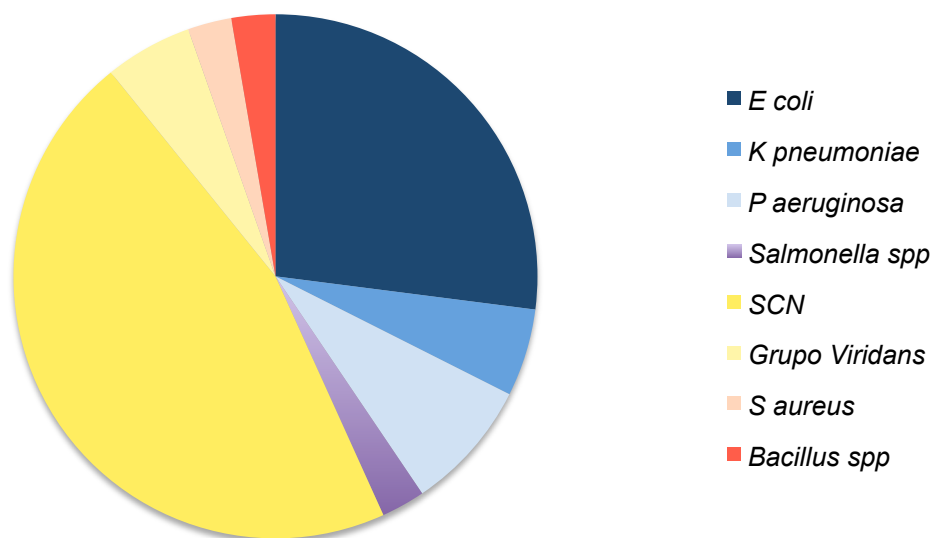
Los aislamientos microbiológicos totales y en hemocultivos aparecen reflejados en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

Figura 2. Aislamientos microbiológicos totales



Los aislamientos más frecuentes, independientemente de la localización, correspondieron a BGN, fundamentalmente *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Los CGP, sobre todo SCN, predominaron en los hemocultivos. Entre las infecciones fúngicas, las mucositis con sobreinfección por *Candida albicans* resultaron las infecciones documentadas más frecuentes y en tres episodios se estableció el diagnóstico de aspergilosis pulmonar probable. En 16 episodios (13,7% de todas las infecciones con documentación microbiológica) se aisló un virus como agente causal, sobre todo virus respiratorios de la comunidad, incluidos 3 pacientes con infección respiratoria de vías bajas e hipoxemia.

Figura 3. Aislamientos en hemocultivos



Para valorar la posible influencia de haber analizado varios episodios febriles por cada paciente incluido en el estudio, se comparó la frecuencia de los diagnósticos de infección grave entre el total de los episodios febriles y seleccionando al azar un único episodio por paciente, sin encontrar diferencias significativas (39,3% vs 37,8%, $p > 0,05$).

4. Evolución del episodio febril

Un único paciente falleció sin haberse resuelto la fiebre y la neutropenia. Se trató de un niño de 5 años y 8 meses de edad, diagnosticado de LMA, subtipo M5b, en situación de tercera recaída y enfermedad refractaria que presentó una neutropenia muy prolongada, en el contexto de la cual padeció un síndrome febril cuyo diagnóstico fue de aspergilosis pulmonar invasora probable y leucemia mieloide en progresión. El paciente recibió antibioterapia con voriconazol y se desestimaron nuevos tratamientos antitumorales. Fue dado de alta en régimen de cuidados paliativos y falleció unas semanas después sin haber presentado desaparición de la fiebre.

Once niños precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Todos ellos necesitaron soporte inotrópico y 7 ventilación mecánica. Una paciente requirió oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Las características de presentación y el diagnóstico final de los episodios que precisaron ingreso en UCIP aparecen reflejados en la Tabla VIII.

Tabla VIII . Características de los pacientes ingresados en UCIP

Edad (años)	10,3	9	3	3,4	2	0,5	2,5	8,5	12,5	12,7	13,5
Enfermedad base:	LNH	LMA	LLA	LLA	LLA	LLA	LNH	SNC	LLA	LLA	SNC
Actividad enfermedad:	EA	RC	RC	RC	EA	EA	EA	EA	R	R	EA
Afectación MO	si	no	no	no	si	si	no	no	Si	si	no
Leucocitos/ μ L	100	600	700	300	1000	500	710	2150	100	20	600
Neutrófilos/ μ L	60	200	0	200	0	50	70	450	10	0	100
Monocitos/ μ L	0	0	100	100	0		20		0	0	0
Hemoglobina/ μ L	11,5	7,8	7,7	10,1	8,1	9,1	7,5	9,1	9,1	10,7	9,6
Plaquetas ($\times 10^3$) / μ L	62	81	5	24	78	125	315	21	16	4	36
PCR (mg/dL)	10,4	0,22	21,6	40,2	1,1	0,9	1,8	3,4	7,5	2,5	12,6
PCR 24 horas (mg/dL)		1,04	11,0	48,0	8,1	23,9	11,8		29,5	45,3	32,2
PCT (ng/mL)	>10	<0,5	>10	>10	2-5	>10	<0,5	0,5-2	>10	>10	>10
Diagnóstico	SS	SS	SS	SC	AC	PI	PI	EC	SS	SS	SS

LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloide aguda, LNH: linfoma no Hodgkin, SNC: tumor del sistema nervioso central. RC: remisión completa; EA: enfermedad activa; R: recidiva o progresión. SS: shock séptico; SC: sepsis clínica; AC: alteración nivel de conciencia; PI: perforación intestinal; EC: estatus convulsivo.

En 10 de los casos, el diagnóstico final del episodio febril fue de infección grave: 6 niños presentaron un shock séptico por BGN y en una paciente adicional se estableció el diagnóstico de shock séptico con cultivos negativos, como se ha comentado previamente. Dos niños ingresaron en UCIP tras presentar sendas perforaciones intestinales en el contexto de mucositis grave y tiflitis; y por último, un niño de dos años, con diagnóstico de LLA y mucositis grado NCI 4, ingresó en UCIP por cuadro de alteración del nivel de conciencia con pruebas de imagen y estudio de líquido cefalorraquídeo

normales. En un único caso el diagnóstico final del episodio febril que precisó ingreso en UCIP fue de FOD; se trató de un niño de 8 años con un glioma hipotalámico de bajo grado y un déficit combinado de hormonas hipotalámicas que en el segundo día de la fiebre, presentó un estatus convulsivo secundario a hiponatremia grave. Ninguno de los pacientes que precisaron ingreso en UCIP falleció como consecuencia de ese episodio febril.

II. VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

1. Modelo Santolaya

La asignación del riesgo de acuerdo al modelo propuesto por Santolaya y colaboradores¹³⁹ pudo realizarse en 335 episodios de los 363 totales. En los 28 episodios restantes el riesgo se consideró no asignable al no disponer de una determinación de PCR a las 24 horas de iniciado el cuadro febril y no permitir ninguna de las características restantes su asignación al grupo de alto riesgo.

De entre los 335 episodios clasificables, 201 se clasificaron como de alto riesgo (102 con diagnóstico final de infección y 99 FOD) y 134 como de bajo riesgo, aunque en 32 de estos el diagnóstico final fue de infección grave, incluidos 7 episodios de bacteriemias, uno de ellos por *P. aeruginosa*, que cursó con shock séptico e ingreso en UCIP a partir del cuarto día de la fiebre.

2. Modelo SPOG

Todos los episodios pudieron ser asignados de acuerdo al modelo del Grupo Suizo de Oncología Pediátrica¹⁴⁵, 237 como de alto riesgo (99 etiquetados efectivamente como infección grave y 138 como FOD) y 126 como de bajo riesgo, en 44 de los cuales el diagnóstico final fue infección grave, incluidas 9 bacteriemias, dos de ellas por BGN y que precisaron ingreso en cuidados intensivos.

Puesto que la definición de infección grave considerada por los autores del modelo SPOG no coincide exactamente con la utilizada en esta serie, los cálculos sobre el funcionamiento del modelo se repitieron utilizando la definición exacta propuesta en el trabajo original, en el que se propone el término de “acontecimiento adverso” para la ocurrencia de cualquiera de las siguientes: infección con documentación microbiológica, neumonía y desarrollo de complicación grave, incluyendo la muerte o la necesidad de ingreso en UCIP. De acuerdo a esta definición, 86 episodios de los 237 etiquetados de alto riesgo y 39 de los 126 etiquetados de bajo riesgo, entre los que se cuentan los 2 episodios de shock séptico por BGN ya comentados, resultaron en un acontecimiento adverso.

3. Modelo Rackoff

De acuerdo al modelo propuesto por Rackoff¹³⁶ se pudieron clasificar 343 episodios febriles de los 363 totales; en los 20 casos restantes no se recogió la cifra de monocitos en el momento del episodio y no fue posible recuperarla con posterioridad. Doscientos veintidós episodios fueron clasificados como de alto riesgo (108 infecciones graves) y 121 como de bajo riesgo. De estos últimos, 28 resultaron ser una infección grave, incluidas 6 bacteriemias, 2 por BGN, una de las cuales precisó ingreso en UCIP. De nuevo, la definición de infección grave utilizada en este trabajo, no coincide con la definición utilizada por los autores de la serie original, planteada con el objetivo único de identificar bacteriemias en los pacientes con neutropenia febril. El funcionamiento del modelo para la identificación de bacteriemias resultó como sigue: 29 de los 219 episodios clasificados de alto riesgo y 6 de los 109 clasificados como de bajo riesgo tuvieron hemocultivos positivos.

Los datos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para cada uno de los modelos testados, tanto de acuerdo a la definición de infección grave propuesta en este trabajo, como a la definición propuesta por los investigadores que desarrollaron los modelos originales aparecen recogidos en la Tabla IX.

Tabla IX. Funcionamiento de los modelos propuestos para la detección de infección

Modelos	Episodios	S 95% IC	E 95% IC	VPP 95% IC	VPN 95% IC	LR+	LR-
Rackoff*	343	79 (71-86)	45 (38-52)	49 (42-55)	77 (68-84)	1,44	0,46
Rackoff**	343	83 (66-93)	37 (32-43)	13 (9-18)	95 (89-98)	1,32	0,46
Rackoff***	115	100 (83-100)	21 (13-31)	25 (17-35)	100 (79-100)	1,26	0
Santolaya*	335	76 (68-83)	51 (44-58)	51 (44-58)	76 (68-83)	1,55	0,47
Santolaya***	263	97 (92-99)	76 (68-83)	82 (76-88)	96 (89-99)	4,12	0,04
SPOG *	363	69 (61-77)	37 (31-44)	42 (35-48)	65 (56-73)	1,10	0,83
SPOG**	363	69 (60-77)	37 (30-43)	37 (30-43)	69 (60-77)	1,08	0,85
SPOG ***	423	92 (85-96)	51 (46-57)	43 (37-50)	94 (89-97)	1,89	0,16

*Funcionamiento de los modelos en la población a estudio de acuerdo a la definición de infección grave propuesta. **Funcionamiento de los modelos en la población a estudio de acuerdo a la definición de infección propuesta por los autores de los modelos originales. ***Datos de los artículos originales.
S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR+: cociente de probabilidades positivo y LR-: cociente de probabilidades negativo

4. Efecto de la adición de la PCT a los modelos

Puesto que la determinación de procalcitonina no se usó como variable de estudio en ninguno de los modelos originales, se analizó el efecto de la consideración de la PCT superior o igual a 0,5 ng/mL como indicador independiente de alto riesgo de infección en el funcionamiento de los modelos en la cohorte estudiada. La elección del punto de corte se estableció según publicaciones previas^{191,192}.

Con este objetivo, se comprobó el funcionamiento de los 3 modelos exclusivamente en los 285 episodios febriles en los que se había realizado determinación de PCT. La asignación del riesgo fue posible en 266 episodios de acuerdo al modelo Santolaya, en 270 de acuerdo al modelo Rackoff y en los 285 con el modelo SPOG. En todos los casos, la adición de la PCT supuso un discreto incremento en la sensibilidad y VPN y un discreto descenso en especificidad y VPP. En ningún caso la adición de la PCT permitió la correcta identificación de todos los episodios de bacteriemia, ni siquiera de todos los episodios de bacteriemia por BGN que precisaron ingreso en UCI. Los datos

sobre el funcionamiento de los modelos en la población de estudio, con y sin PCT como variable indicadora del riesgo, aparecen recogidos en la Tabla X.

Tabla X. Efecto de la PCT > 0,5 ng/mL como variable predictora de alto riesgo de infección grave

Modelos	Episodios	S 95% IC	E 95% IC	VPP 95% IC	VPN 95% IC	LR+	LR-
Rackoff*	270	76 (66-83)	45 (37-53)	47 (40-55)	74 (64-82)	1,37	0,54
Rackoff**	270	79 (70-86)	40 (33-48)	47 (39-54)	75 (64-83)	1,33	0,51
Rackoff***	115	100 (83-100)	21 (13-31)	25 (17-35)	100 (79-100)	1,26	0,00
Santolaya*	266	71 (62-79)	50 (42-58)	49 (41-57)	72 (62-80)	1,43	0,57
Santolaya**	266	75 (66-83)	48 (40-56)	50 (42-58)	74 (64-82)	1,45	0,52
Santolaya***	263	97 (92-99)	76 (68-83)	82 (76-88)	96 (89-99)	4,12	0,04
SPOG *	285	71 (61-79)	34 (27-42)	41 (34-48)	64 (53-74)	1,07	0,86
SPOG**	285	79 (70-86)	32 (25-39)	43 (36-50)	70 (58-79)	1,15	0,67
SPOG ***	423	92 (85-96)	51 (46-57)	43 (37-50)	94 (89-97)	1,89	0,16

*Funcionamiento de los modelos en la población a estudio sin considerar PCT.

Funcionamiento de los modelos en la población a estudio considerando PCT > 0,5 ng/mL como variable independiente indicadora de alto riesgo. *Datos de los artículos originales.

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR+: cociente de probabilidades positivo y LR-: cociente de probabilidades negativo

III. VARIABLES ASOCIADAS A INFECCIÓN GRAVE. CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

1. *Análisis univariante*

Diez de las variables estudiadas demostraron tener asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de infección grave (Tabla XI y XII).

Tabla XI: Asociación univariante de las variables categóricas y ocurrencia de infección

Variables	Infección grave	FOD	Significación
Enfermedad de base			p < 0,01
LLA y LMA	80 (46,8%)	91 (53,2%)	
Linfoma	25 (48,0%)	27 (51,9%)	
TS	38 (27,1%)	102 (72,8%)	
Actividad de la enfermedad			NS
RC	55 (39,0%)	86 (61,0%)	
EA	59(41,8%)	100 (62,9%)	
Recidiva	29(20,6%)	34 (54,0%)	
Infiltración médula ósea			p < 0,01
Si	40 (50,6%)	39 (49,4%)	
No	103 (36,3%)	181 (63,7%)	
Tipo tratamiento			p < 0,0001
Alto riesgo leucemia/linfoma	89 (53,6%)	77 (46,4%)	
Riesgo medio	14 (26,4%)	39 (73,6%)	
Mantenimiento leucemia	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Alto riesgo tumor sólido	36 (31,3%)	79 (68,7%)	
Riesgo medio tumor sólido	2 (8,0%)	23 (92%)	
Hipotensión			NS
Si	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
No	138 (38,7%)	218 (61,2%)	
PCT ng/mL			p < 0,0001
PCT < 0,5 ng/mL	81 (36,5%)	141 (63,5%)	
PCT 0,5 - 2 ng/mL	17 (34,7%)	32 (68,1%)	
PCT 2,1 - 10 ng/mL	6 (85,7%)	1(14,3%)	
PCT > 10 ng/mL	7 (100%)	0 (0%)	

NS: No significativo

Los pacientes con infiltración tumoral en médula ósea presentaban más infecciones graves (50,6% vs 36,3%, p<0,05). Con respecto a la enfermedad

de base, se construyó una tabla de contingencia de 3x2 que estableció la presencia de diferencias entre los tres grupos. Posteriormente, se compararon las variables dos a dos, obteniéndose los siguientes resultados: los niños con diagnóstico de leucemia aguda y los diagnosticados de linfoma presentaban un porcentaje mayor de infecciones graves que los niños con tumores de órganos sólidos (46,8%, 48% y 22,8%, respectivamente). No se encontraron diferencias entre los pacientes diagnosticados de leucemia y de linfoma. Los niños que recibían tratamiento intensivo para leucemia o linfoma (grupo 1) tuvieron más infecciones graves que los que recibían tratamiento de acuerdo al grupo 2, para neoplasia hematológica de riesgo estándar (53,6% vs 26,4%, $p < 0,001$); o para tumor sólido de alto riesgo o riesgo estándar (grupo 4, 31,3%, $p < 0,001$ y grupo 5, 8%, $p < 0,001$). Entre los pacientes con tumores sólidos, los que recibían tratamiento intensivo (grupo 4) presentaron más infecciones graves que los tratados en el grupo 5 ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre los niños que recibían tratamiento de mantenimiento de leucemia o linfoma (grupo 3) con ninguno de los otros grupos, probablemente por el escaso número de episodios febriles registrados en esta fase del tratamiento ($n = 4$).

Tabla XII: Asociación univariante de las variables cuantitativas y ocurrencia de infección

Variables	Infección grave	FOD	Significación
Edad (años)	6,17	6,18	NS
Fiebre máxima (°C)	38,4	38,38	NS
Días desde el último ciclo	4,13	5,56	$p < 0,01$
Días desde el alta	4,48	5,04	NS
Días con neutropenia	6,03	4,55	NS
Leucocitos / μ L	478,2	890,5	$p < 0,001$
Neutrófilos / μ L	76	97,7	NS
Monocitos / μ L	54,66	207,91	$p < 0,001$
Hemoglobina g/L	9,27	9,04	NS
Plaquetas ($\times 10^3$) / μ L	70,5	104,8	$p < 0,01$
PCR mg/dL	6,21	4,35	$p < 0,5$
PCR a las 24 horas mg/dL	11,95	5,88	$p < 0,001$

NS: No significativo

Se comparó cada rango de valores establecidos para la PCT con la determinación inferior a 0,5 ng/mL, que se tomó como referencia. En todos los casos la comparación resultó estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias entre los pacientes en remisión completa, enfermedad activa y en recaída o progresión, ni en relación a la presencia o no de hipotensión.

Las odds ratio calculadas para las variables categóricas en las que se encontraron diferencias significativas aparecen reflejadas en la Tabla XIII.

Tabla XIII: Análisis univariante. Odds ratio para variables categóricas

Variables categóricas	OR	Intervalo confianza 95%	Significación
Enfermedad base			
Leucemia vs TS	2,35	1,46 - 3,80	p<0,001
Linfoma vs TS	2,48	1,28 - 4,80	p<0,01
Tipo Tratamiento			
Grupo 1 vs grupo 2	3,22	1,63 - 6,37	p<0,001
Grupo 1 vs grupo 4	2,54	1,54 - 4,17	p<0,001
Grupo 1 vs grupo 5	13,29	3,03 - 58,20	p<0,001
Grupo 4 vs grupo 5	5,24	1,17 - 23,43	p<0,05
PCT			
PCT 1 ref*.	1		
PCT 1 vs PCT 2	1,08	0,56 - 2,06	NS
PCT 1 vs PCT 3	10,44	1,23 - 88,29	p<0,05
PCT 1 vs PCT 4	26,04	11,46 - 461,94	p<0,05
Infiltración medular tumoral	1,80	1,09 - 2,98	p<0,05

TS:., tumor sólido.

Grupo 1: tratamiento intensivo para leucemia/linfoma de alto riesgo;

Grupo 2: tratamiento riesgo estándar para leucemia/linfoma;

Grupo 4: tratamiento intensivo para tumor sólido

Grupo 5: tratamiento para tumor sólido bajo riesgo.

PCT 1 corresponde a < 0,5 ng/mL, PCT 2 a 0,51-2 ng/mL, PCT 3 a PCT 2-10 ng/mL y PCT 4 a PCT > 10 ng/mL. *En el caso de la PCT se ha comparado cada categoría con PCT < a 0,5 ng/mL, que se interpreta como resultado negativo.

NS: No significativo

Entre las variables cuantitativas, se asociaron al diagnóstico final de infección los recuento de leucocitos, monocitos y plaquetas, la cuantificación de PCR tanto basal como a las 24 horas y los días transcurridos desde la administración del último ciclo de quimioterapia. Todas ellas fueron transformadas en variables binarias de acuerdo a los valores previamente descritos en la literatura^{136,139,145} y los valores de OR para infección grave calculados se recogen en la Tabla XIV.

Tabla XIV: Asociación univariante. Odds ratio variables cuantitativas

Variables numéricas*	OR	Intervalo confianza 95%	Significación
Leucocitos < 300/ μ L	1,95	1,25 – 3,03	p< 0,01
Monocitos < 100/ μ L	3,15	1,91 – 5,18	p<0,001
Plaquetas < 50.000/ μ L	1,93	1,26 – 2,97	p< 0,01
PCR basal \geq 9 mg/dL	1,44	0,80 – 2,59	NS
PCR 24 horas \geq 9 mg/dL	3,81	2,25 – 6,44	p<0,001
Quimioterapia 7 días previos	2,00	1,24 – 3,20	p< 0,01

Dintel de leucocitos totales propuesto por SPOG¹⁴⁵, dintel de monocitos propuesto por Rackoff¹³⁶, dintel de plaquetas, PCR y días desde administración de quimioterapia propuestos por Santolaya¹³⁹
 NS: No significativo

2. Construcción de un modelo de predicción ajustado

La combinación de variables que mejor explica la ocurrencia o no de infección de acuerdo al AIC¹⁹⁵ contempla las cifras de leucocitos y monocitos totales, la cuantificación de PCT y el tipo de tratamiento recibido:

Infección (sí, no) $\sim \beta$ (Leucocitos, monocitos, PCT, tipo de tratamiento)

Regresión logística

La fórmula resultante del análisis de regresión logística queda como sigue:

$$1,4 + [\text{coef} \times \log_{10} (L+Mo+1) + \text{coef PCT} + \text{coef Tratamiento}]$$

Los coeficientes para cada una de las variables que forman parte de la ecuación y las OR e IC al 95% quedan reflejados en la Tabla XV.

Tabla XV: Asociación regresión logística. Coeficientes calculados. OR e IC 95%

Variables	Coeficiente	Std. Error	OR	IC 95%
Coeficiente β	1,40	0,66	4,06	1,15 - 16,04
Log10(L+Mo+1)	-0,58	0,24	0,56	0,34 - 0,88
PCT 0,51-2 ng/mL	0,09	0,37	1,10	0,53 - 2,25
PCT > 2 ng/mL	3,43	1,34	30,95	3,87 - 1037,6
Tratamiento 2	-1,25	0,46	0,29	0,11 - 0,67
Tratamiento 4	-0,58	0,31	0,56	0,56 - 1,02
Tratamiento 5	-3,16	1,20	0,04	0,00 - 0,27

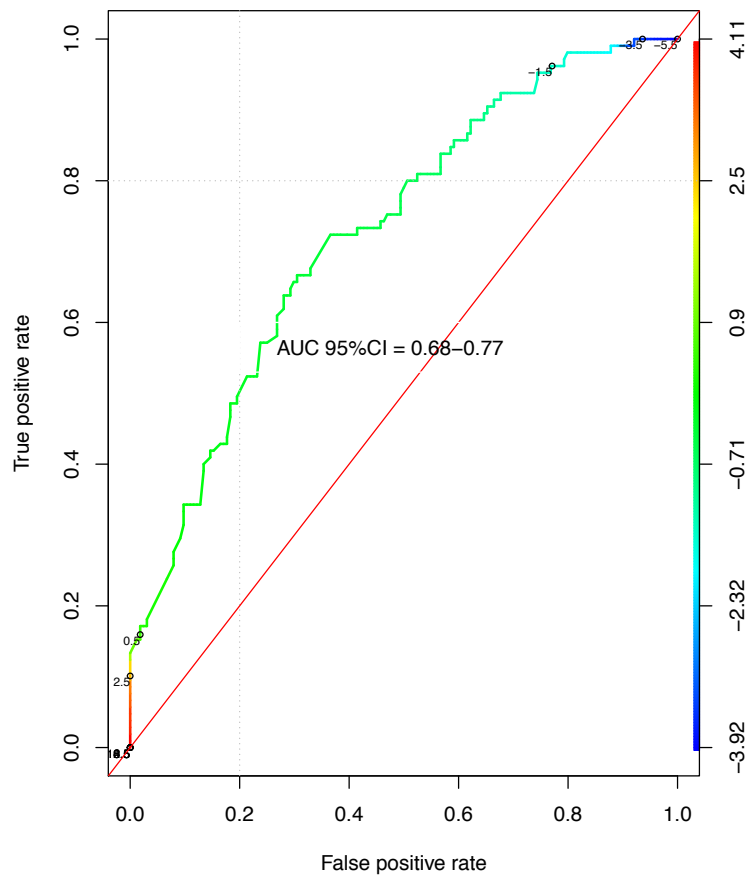
L, leucocitos totales/ μ L; Mo, monocitos totales/ μ L. Tratamiento 2, tratamiento riesgo estándar para leucemia/linfoma; tratamiento 4, tratamiento intensivo para tumor sólido y tratamiento 5, tratamiento para tumor sólido bajo riesgo.

De esta forma, la probabilidad (μ) de presentar una infección grave como resultado de un episodio de neutropenia febril concreto podría calcularse de forma exacta con la siguiente fórmula, donde XB es el resultado de la ecuación propuesta:

$$\mu = \frac{1}{1+e^{-XB}}$$

Con esta fórmula la proporción total de pacientes correctamente clasificados es de 0,65 con una desviación estándar de 0,043. La curva ROC asociada al modelo se recoge en la figura 4.

Figura 4 . Curva ROC asociada al modelo propuesto por regresión logística



Gráfica cedida por el Dr. Martínez Ávila. Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos

Se valoró el funcionamiento del modelo con diferentes puntos de corte, estableciéndose como óptimo el valor de $\leq -1,5$. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para los diferentes valores que puede tomar el modelo aparecen recogidos en la Tabla XVI.

Tabla XVI. Funcionamiento de diferentes valores del modelo construido para la detección de infección grave

Regresión logística	S 95% CI	E 95% CI	VPP 95% CI	VPN 95% CI	LR+	LR-
≤ -1	93 (85-96)	36 (24-44)	49 (42-56)	88 (77-94)	1,45	0,21
≤ -1,5	96 (90-99)	23 (17-31)	45 (39-52)	90 (76-97)	1,26	0,16
≤ -2	99 (94-100)	12 (8-19)	43 (36-49)	95 (74-100)	1,13	0,08

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR+: cociente de probabilidades positivo y LR-: cociente de probabilidades negativo

La fórmula para calcular el valor que permite la asignación del riesgo resulta un tanto compleja, lo que dificulta su uso en la práctica clínica diaria. Con el fin de simplificar el cálculo, los coeficientes correspondientes a las distintas variables se multiplicaron por 2 y se redondearon al entero más próximo, según previamente descrito¹⁴⁵. En el caso de la variable *leucocitos + monocitos*, se optó por transformarla en una variable dicotómica, seleccionando el conteo de monocitos inferior a 100/ μ L, que fue el valor que demostró mayor asociación en el análisis univariante. La fórmula simplificada del modelo aparece recogida en la Tabla XVII.

Tabla XVII . Puntuación para la asignación del riesgo de infección grave

Variable	Puntuación
Monocitos	
≥ 100 / μ L	1
< 100 / μ L	2
PCT > 2ng/mL	7
Tipo de tratamiento	
Tratamiento 1	0
Tratamiento 2	-3
Tratamiento 4	-1
Tratamiento 5	-6

Desarrollado a partir del modelo generado por regresión logística. Tratamiento 1: tratamiento intensivo para leucemia/linfoma. Tratamiento 2: tratamiento intensidad moderada para leucemia/linfoma. Tratamiento 4: tratamiento intensivo para tumor sólido y tratamiento 5, para tumor sólido de bajo riesgo.

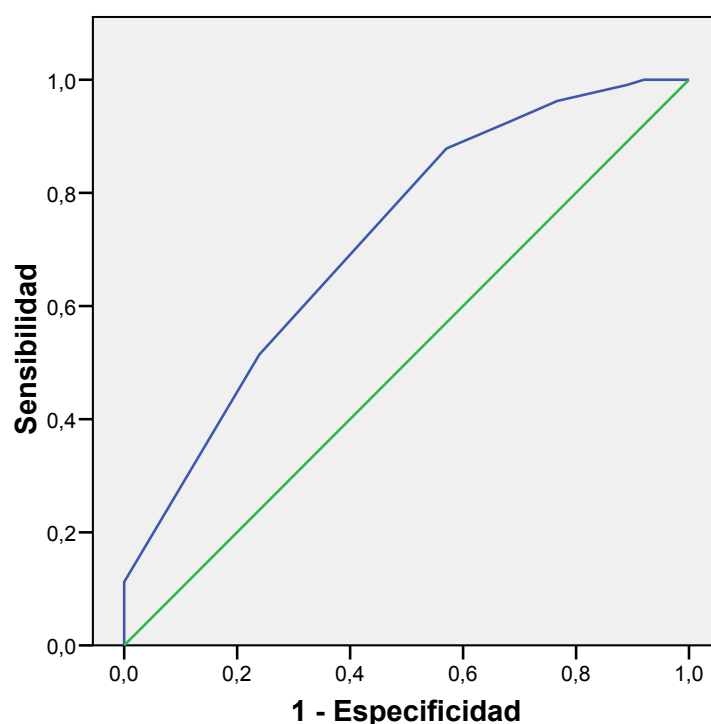
Se valoró el funcionamiento del modelo simplificado con diferentes puntos de corte, estableciéndose como óptimo el valor de ≤ -1 . La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para los diferentes valores que pueda tomar el modelo se recogen en la Tabla XVIII.

Tabla XVIII. Funcionamiento de diferentes valores del modelo simplificado para la detección de infección grave

Modelo simplificado	S 95% CI	E 95% CI	VPP 95% CI	VPN 95% CI	LR+	LR-
≤ 0	93 (85-96)	32 (25-40)	47 (40-54)	87 (75-94)	1,36	0,23
≤ -1	96 (90-99)	23 (17-31)	45 (39-52)	90 (76-97)	1,26	0,16
≤ -2	99 (94-100)	11 (7-17)	42 (36-49)	95 (72-100)	1,11	0,08

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR+: cociente de probabilidades positivo y LR-: cociente de probabilidades negativo

Figura 5: Curva ROC asociada al modelo simplificado propuesto por regresión logística



Área bajo la curva 0,716, CI 95%, 0,656 – 0,777

Análisis discriminante

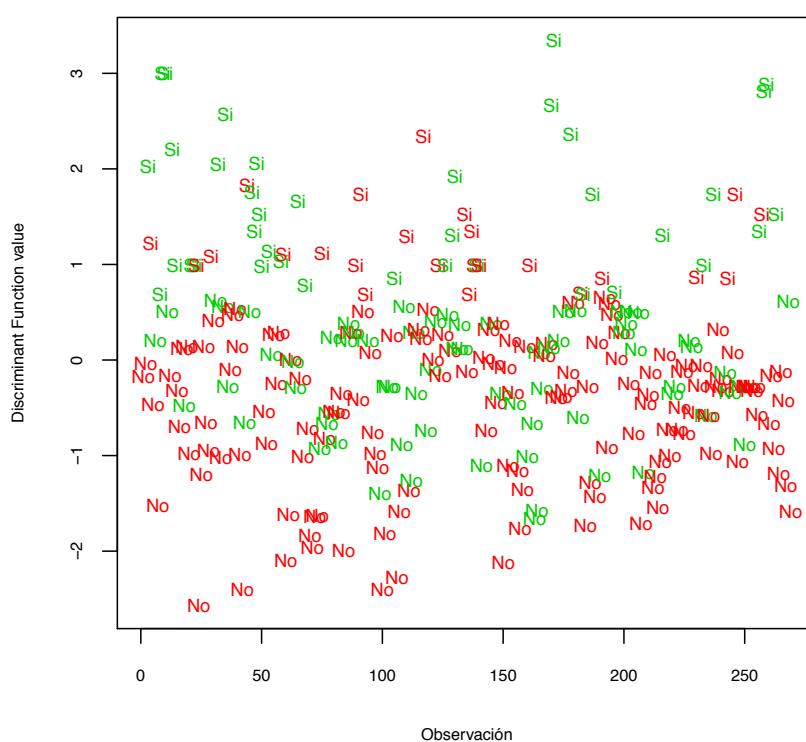
La función discriminante se ha calculado de acuerdo a la siguiente fórmula :

$$-1 \times [\log_{10}(L+Mo+1)^*] + 0,83 \times PCT^{**} - 0,63 \times Tratamiento^{***}$$

* L, leucocitos totales/ μ L , Mo, monocitos totales/ μ L. ** PCT toma el valor 2 si la determinación se encuentra entre 0,51 y 2 ng/mL y el valor 3 si resulta > a 2 ng/mL. ***Tratamiento toma el valor 1 si se trata de tratamiento intensivo para leucemia/linfoma, valor 2 si se trata de tratamiento para leucemia/linfoma de riesgo estándar, valor 4 si tratamiento para tumor sólido de alto riesgo y 5 si tratamiento para tumor sólido de riesgo estándar. Esta fórmula no es aplicable para el grupo de tratamiento 3 (mantenimiento de leucemia/linfoma linfoblástico)

Los resultados del análisis discriminante se reflejan en la figura 6.

Figura 6 . Resultados del análisis discriminante.



Verde y Si: infección grave correctamente clasificada.

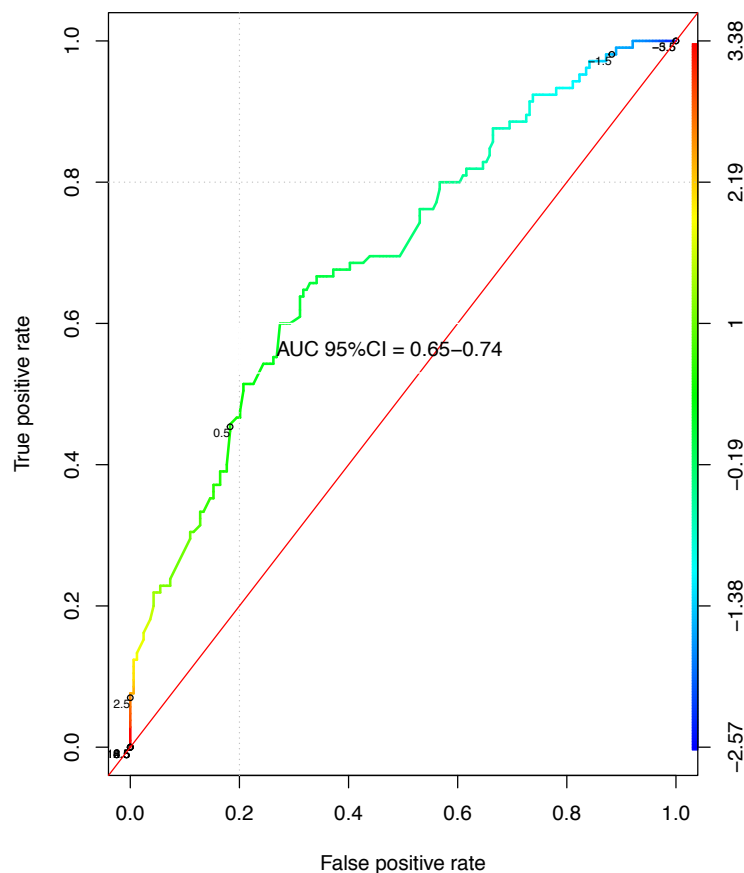
Rojo y No: FOD clasificada correctamente

Gráfica cedida por el Dr. Martínez Ávila. Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos

En la figura se puede ver que las funciones discriminantes más negativas corresponden a episodios febriles correctamente etiquetados como FOD, mientras que las funciones más positivas se corresponden con casos con infección grave clasificados correctamente. Se aprecia que a medida que la función discriminante se aleja de los valores extremos negativos o positivos, y por tanto se aproxima a 0, la clasificación correcta se torna imposible. Puede verse que la función discriminante de la mayoría de los episodios febriles oscila entre -1 y +1. También se observa que con una función $< -1,8$, todos los pacientes fueron clasificados correctamente como sin infección grave.

La media del porcentaje de episodios correctamente clasificados mediante análisis discriminante es del 65% con una desviación estándar de 0,043. La curva ROC asociada al modelo aparece en la figura 7.

Figura 7 . Curva ROC asociada al modelo propuesto mediante análisis discriminante



Gráfica cedida por el Dr. Martínez Ávila. Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Durante décadas, la conducta tradicional ante un paciente con neutropenia febril secundaria a quimioterapia, ha sido la administración precoz de antibióticos intravenosos de amplio espectro, en el ámbito hospitalario con el paciente sometido a vigilancia estrecha. Esta aproximación, que se ha demostrado claramente eficaz en términos de mortalidad, se basa en la presunción de que todos los pacientes con fiebre y neutropenia presentan un riesgo igualmente elevado de padecer una infección grave. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha demostrado, que tanto los niños como los adultos con neutropenia febril constituyen un grupo heterogéneo de pacientes con diferente probabilidad de presentar complicaciones infecciosas y que consecuentemente podrían beneficiarse de la implementación de estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo. Lógicamente, la puesta en marcha de tales estrategias requiere de la existencia de un sistema seguro de atribución del riesgo.

En el caso concreto de los pacientes en edad pediátrica, diferentes estudios han demostrado en los últimos años que tanto variables relacionadas con la enfermedad de base, como las características clínicas de presentación del episodio febril y diferentes parámetros de laboratorio, predicen la ocurrencia de infecciones en los niños con neutropenia febril¹⁵². Varios grupos de investigadores han desarrollado diferentes modelos de predicción del riesgo o guías de decisión clínica basándose en el análisis de estas variables en poblaciones más o menos grandes de niños con cáncer.

En 1999, investigadores de la Universidad de Ottawa publicaron una revisión sobre los requisitos que debe cumplir cualquier modelo de predicción que pretenda ser de utilidad en la práctica clínica diaria¹⁹⁷. En primer lugar, la

prevalencia de la condición a estudio debe justificar la existencia de una guía de decisión clínica y la aplicación del modelo de predicción debe implicar un cambio en la actitud diagnóstica o terapéutica del médico que la aplica. En segundo lugar, los estudios dirigidos al desarrollo de modelos de predicción deben hacerse de acuerdo a unos estándares metodológicos mínimos: tanto el efecto a identificar como las posibles variables predictoras deben estar definidas con claridad y estas últimas deben ser lo menos subjetivas que resulte posible e idealmente, haber sido recogidas de forma prospectiva. La guía de decisión clínica resultante, debiera ser sencilla y fácil de aplicar a pie de cama, y en aquellos casos en los que se incluyan determinaciones analíticas, los resultados de éstas debieran estar disponibles en un plazo de tiempo razonable. La precisión con la que un modelo de predicción tiene que funcionar para ser de utilidad, debe estar definida de antemano, en función del objetivo final para el que se desarrolla; así, en aquellos casos en los que lo importante sea descartar la presencia de una condición determinada, en general de mucha gravedad, deben buscarse modelos con una sensibilidad muy alta, próxima al 100%, aun a costa de que la especificidad de los mismos resulte baja. Por último, la validación externa de cualquier modelo de predicción (en instituciones, poblaciones y por investigadores diferentes) es una condición previa imprescindible para su difusión y uso en la práctica médica diaria.

La neutropenia febril cumple con el primero de los requisitos mencionados: se trata de una complicación muy frecuente en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y como hemos comentado, la correcta distinción de los pacientes que presentan una infección y los que no, posibilitaría la administración de un tratamiento antibiótico diferenciado, con los consiguientes beneficios en calidad de vida, política antibiótica y económicos que se han comentado^{132,133,169-172}. Sin embargo, solo uno de los modelos de

predicción del riesgo propuestos hasta la fecha, el desarrollado por Santolaya y colaboradores¹³⁹, ha sido validado con éxito de forma prospectiva en un estudio posterior, aunque realizado por los mismos investigadores y en los mismos centros en los que se desarrolló originalmente¹⁴⁰.

I. VALIDACIÓN DE MODELOS PREVIOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

1. Validación del modelo Santolaya

El modelo Santolaya se desarrolló teniendo en cuenta los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 5 hospitales de Santiago de Chile, en el que se incluyeron 447 episodios de fiebre y neutropenia en 257 niños con cáncer. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con la enfermedad de base y con el episodio febril, buscando su relación con el diagnóstico final de lo que denominaron infección bacteriana invasiva (IBI) con o sin documentación microbiológica, cuya presencia fue determinada por un evaluador externo, ciego al resultado de las variables seleccionadas. Cinco parámetros objetivos y fácilmente identificables se asociaron independientemente con la presencia de infección: cuantificación de PCR > 9 mg/dL (RR 4,2), presencia de hipotensión arterial (RR 2,7), recaída de leucemia aguda (RR 1,8), conteo de plaquetas inferior a 50.000/ μ L (RR 1,7) y tiempo transcurrido desde la última administración de quimioterapia inferior a 7 días (RR 1,3). La cifra de monocitos y la temperatura superior a 39°C se asociaron a la presencia de IBI en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Con estos datos, se construyó un modelo de predicción del riesgo, de acuerdo al cual, un paciente concreto con fiebre y neutropenia debiera ser considerado de alto riesgo de infección bacteriana invasiva ante la presencia aislada de PCR > 9 mg/dL, hipotensión arterial o si padecía una leucemia en recaída o ante cualquier combinación de 2 o más de las variables mencionadas. La sensibilidad del modelo propuesto en la población de estudio

resultó del 90%, la especificidad del 65%, el valor predictivo positivo del 75% y el valor predictivo negativo del 87%¹³⁹. Como se ha mencionado, el modelo fue validado con éxito unos años después por los mismos autores y en los mismos centros que participaron en el estudio inicial. En este segundo trabajo, se incluyeron 263 episodios de fiebre y neutropenia en 170 niños con cáncer y además de validar el modelo previo, se describió que su capacidad predictiva aumentaba sustancialmente si la determinación de PCR se repetía a las 24 horas del inicio de la fiebre en aquellos niños con un valor inicial inferior a 9 mg/dL (S 97%, VPN 96%)¹⁴⁰.

El modelo Santolaya ha servido de base para la realización de un ensayo clínico aleatorizado en el que se demostró que era factible tratar de forma ambulatoria a los pacientes etiquetados como de bajo riesgo de IBI¹⁶⁰. En la actualidad, esta guía de decisión clínica se ha incorporado a la práctica clínica habitual en Chile y en la guía pediátrica de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños, figura entre las opciones propuestas para llevar a cabo la estratificación del riesgo¹¹⁶.

Este trabajo se planteó inicialmente como un intento de validar el modelo de Santolaya en una población de niños españoles. Este intento ha resultado fallido: la sensibilidad (76%), especificidad (51%), VPP (51%) y VPN (76%) del modelo en nuestros pacientes no solo son sustancialmente peores, sino que tampoco alcanzan los intervalos de confianza estimados en el trabajo original.

Un resultado similar se registró en un estudio publicado en 2010 y realizado en Francia, cuyo objetivo era la validación de varios modelos de predicción del riesgo en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia previamente propuestos por otros grupos¹⁵⁰. En esta serie, los resultados del modelo chileno no pudieron ser reproducidos: la sensibilidad del modelo aplicado a los niños franceses fue del 67%, con una especificidad del 39%, VPP del 19% y VPN del 85%. Otros modelos de predicción (concretamente los

propuestos por Rackoff/Klassen^{136,137}, Baorto¹³⁸ y Ammann¹⁴²) funcionaron mejor pero, en opinión de los autores franceses, ninguno de ellos proporcionaba una sensibilidad suficiente como para poder recomendar su uso en la práctica clínica diaria.

2. Ampliación de la validación a otros modelos

En vista de estos resultados, decidimos comprobar el funcionamiento de otros modelos en nuestra serie. Obviamente, se desestimaron aquellos modelos que utilizaban variables no disponibles en nuestros pacientes, como la cuantificación de interleuquinas¹⁶¹ o la presencia de una radiografía de tórax normal¹⁴⁴, que no realizamos rutinariamente en el cribado diagnóstico de la neutropenia febril. Se descartaron también los modelos que emplean variables que, a priori, no serían discriminativas en nuestra población, como por ejemplo, que el paciente fuera portador de un catéter central^{142,143}, cuyo empleo forma parte de la rutina asistencial de los niños que reciben quimioterapia en nuestro centro. También se descartaron los modelos contruidos con los datos de estudios retrospectivos^{90,134}, cuyas conclusiones consideramos menos sólidas. Además, decidimos no incluir aquellos modelos que utilizaran variables de interpretación ambigua o dificultosa durante la primera valoración del paciente, como la apariencia de gravedad juzgada por el médico que lo atiende^{141,148} o la duración esperada de la neutropenia^{134,164,168}.

No cabe duda de que el criterio y la experiencia de un clínico experto son difícilmente sustituibles, pero no siempre quien recibe al niño con neutropenia febril en primera instancia, conoce al paciente o está suficientemente familiarizado con los estigmas físicos que la enfermedad oncológica y los efectos secundarios de los tratamientos pueden provocar, haciendo difícil la valoración de la apariencia general del paciente. Asimismo, la duración exacta de la neutropenia sólo se puede establecer con certeza una vez que se ha resuelto, por lo que consideramos que su inclusión en guías de

decisión clínica puede resultar confusa. Además, de nuevo se trata de un parámetro no fácilmente identificable para aquellos clínicos que no se dedican preferentemente a la oncología infantil.

Los dos modelos finalmente seleccionados, propuestos por Rackoff y el SPOG, cumplen con la mayoría de las condiciones exigibles, pero no han sido validados en poblaciones externas. Rackoff y colaboradores estudiaron 115 episodios de fiebre y neutropenia en 74 niños con cáncer tratados en un único centro en Indiana, concluyendo que la cifra de monocitos y la temperatura máxima les permitían distinguir 3 grupos de riesgo con diferente frecuencia de bacteriemia: pacientes con monocitos $\geq 100/\mu\text{L}$ en los que no se identificó ninguna bacteriemia; pacientes con menos de 100 monocitos/ μL y fiebre inferior a 39°C , de los cuales el 19% presentó bacteriemia; y pacientes con menos de 100 monocitos/ μL y temperatura superior a 39°C , en los que la incidencia de bacteriemia resultó del 48%. La sensibilidad del conteo de monocitos para la identificación de bacteriemia resultaba por tanto del 100%, con una especificidad del 79%, VPP 25% y VPN 100%¹³⁶. Años después, se intentó verificar el funcionamiento del modelo en el mismo centro, mediante la revisión retrospectiva de 157 episodios de fiebre y neutropenia, y si bien el recuento de monocitos inferior a $100/\mu\text{L}$ resultó asociado a la presencia de bacteriemia (OR 4,09), el análisis multivariante de los nuevos datos generó un árbol de clasificación diferente, en el que el grupo con bajo riesgo de bacteriemia quedaba definido por la presencia de fiebre $< 39,5^\circ\text{C}$ y el recuento de monocitos $> 10/\mu\text{L}$ ¹⁹⁸. Estrictamente hablando, el modelo Rackoff no ha sido validado, pero otro estudio, realizado en Canadá, en el que se incluyeron 227 episodios febriles y se validaron los resultados en 161 episodios más, llegó a una conclusión similar: el recuento inicial de monocitos $> 100/\mu\text{L}$ identificaba a los pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana, definida por la presencia de cultivos positivos de sangre u orina o de consolidación lobar, con una sensibilidad del 84%, especificidad del 42%, VPP del 25% y VPN del 92%¹³⁷.

La influencia de la monocitopenia en la presencia de infección en niños con neutropenia febril post-quimioterapia se comprobó también en un estudio multicéntrico muy amplio llevado a cabo en EE UU, en el que se incluyeron 1171 episodios de neutropenia febril y en el que se encontró que la variable que mejor identificaba a los pacientes con alto riesgo de bacteriemia o funguemia era el recuento de monocitos $< 155/\mu\text{L}$ (S 94%, E 17%). Además, en esta serie, todos los pacientes que precisaban ingresar en cuidados intensivos (5,8% del total de casos con bacteriemia) presentaban un conteo de monocitos $< 30 /\mu\text{L}$ en el momento del ingreso¹³⁸. El modelo de Rackoff también consta entre los propuestos por las guías pediátricas de 2012 para llevar a cabo la clasificación ajustada al riesgo en niños con fiebre y neutropenia¹¹⁶.

En nuestros pacientes, la cifra de monocitos inferior a $100/\mu\text{L}$ se asocia muy significativamente con la presencia de infección grave (OR 3,15), pero el modelo de Rackoff tampoco discrimina adecuadamente entre pacientes de alto y bajo riesgo. Su sensibilidad (76%) y su VPN (77%) en la población de estudio se encuentran por debajo del límite inferior de los intervalos de confianza del trabajo original. Cuando aplicamos el modelo exclusivamente a la detección de bacteriemias, como se hizo en la serie original, estas cifras mejoran algo, sobre todo en el caso del VPN (95%), pero se alejan de nuestro propósito y reducen la posible utilidad práctica del modelo.

Finalmente, consideramos la aplicabilidad del modelo del Grupo Suizo de Oncología Pediátrica, el más reciente de los tres. Se basa en los resultados de un estudio multicéntrico en el que durante 4 años se incluyeron 423 episodios de neutropenia febril en 206 niños tratados en 8 hospitales de Suiza y Alemania. El suceso a identificar, que los autores denominaron “efecto adverso de infección”, incluía infecciones microbiológicamente documentadas, entre ellas las virales, neumonías confirmadas radiológicamente o la aparición de complicaciones graves como consecuencia del episodio febril (muerte o

necesidad de ingreso en cuidados intensivos). El modelo resultante contempla cuatro características objetivas y fácilmente identificables con diferente peso específico: quimioterapia previa de mayor intensidad que tratamiento de mantenimiento de leucemia linfoblástica (4 puntos), hemoglobina > 9 gr/dL (5 puntos), leucocitos totales < 300 / μ L y plaquetas < 50.000/ μ L (3 puntos cada una). Tras comprobar el funcionamiento del modelo con diferentes umbrales, los autores se decantaron por clasificar como de alto riesgo a aquellos episodios con una puntuación ≥ 9 (S 92%, E 51%, VPP 43% y VPN 94%)¹⁴⁵. En este mismo grupo de pacientes y con la misma metodología, se intentó desarrollar un modelo específicamente dirigido a identificar los casos de bacteriemia, aunque la capacidad predictiva del mismo resultó peor¹⁴⁶. En ambos casos, los modelos fueron sometidos a pruebas de validación cruzada interna, no sólo para evitar la sobrestimación atribuible a los modelos multivariantes, sino como sustitución de una validación externa, lo que a priori aumenta la validez de sus conclusiones desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, los resultados del modelo del SPOG no pudieron ser reproducidos en un estudio posterior con el mismo diseño en el que participaron 110 niños holandeses y en los que la capacidad predictiva del modelo resultó sustancialmente peor que en trabajo original (S 82%, E 57%, VPP 23%, VPN 91%)¹⁴⁷. El modelo del SPOG también se encuentra entre los propuestos por las guías pediátricas de fiebre y neutropenia para llevar a cabo la asignación del riesgo¹¹⁶.

Desafortunadamente, tampoco en este caso hemos reproducido en nuestros pacientes los resultados del trabajo original: la sensibilidad (69%), especificidad (37%) y VPN (65%) del modelo del SPOG aplicado en nuestra serie son muy inferiores a los comunicados en la población de estudio original, incluso cuando se ha adoptado como evento a identificar el concepto de “efecto adverso de infección” tal y como lo definieron los autores del modelo.

3. Razones para el fracaso de la validación

No solo la sensibilidad y el VPN de los modelos estudiados resultan insuficientes en nuestra población, sino que con todos los modelos probados, algún paciente con diagnóstico de bacteriemia por BGN y necesidad de ingreso en cuidados intensivos, hubiera sido catalogado como de bajo riesgo.

Las razones para esta pérdida de eficacia pueden ser múltiples. En primer lugar, las poblaciones estudiadas deben presentar diferencias étnicas y sociales acusadas, dada su muy diversa procedencia, aunque los datos disponibles no permitan confirmarlo. Asimismo, es posible que existan diferencias en los protocolos de tratamiento antitumoral aplicados, si bien la participación en ensayos clínicos internacionales colaborativos es la tónica general de trabajo de los diferentes grupos de oncología infantil en los países desarrollados y hace previsible que estas diferencias no resulten sustanciales.

En nuestra serie se incluyeron 363 episodios febriles en 148 pacientes con una mediana de edad de 4 años. El 61% de los niños recibía tratamiento quimioterápico por diagnóstico previo de neoplasia hematológica, fundamentalmente leucemia aguda (44% del total de diagnósticos). Entre los tumores de órganos sólidos, los más frecuentes resultaron los del sistema nervioso central (39,6% del total de tumores de órganos sólidos). En las series de pacientes que sirvieron para el desarrollo de los tres modelos de predicción que hemos intentado validar, la leucemia aguda resultó ser la enfermedad de base más frecuente, aunque en diferente porcentaje: frente al 44% de la serie que presentamos, las leucemias eran la enfermedad de base del 62% de los pacientes incluidos en el modelo Santolaya, el 55% de los incluidos en el trabajo del SPOG y el 30% en el de Rackoff. Además, en la serie de Santolaya, un 14% de los episodios de neutropenia febril correspondieron a pacientes que recibían tratamiento de segunda línea para leucemia aguda en recaída o refractaria, variable que en esta población se asociaba de forma independiente a la presencia de infección. En cambio, tanto en nuestra serie como en la de

Rackoff (dato no especificado en el trabajo del SPOG), el porcentaje de episodios febriles en los que el paciente presentaba una leucemia en recidiva resultó menos de la mitad (6.6%). La distribución de los tumores sólidos resultó más homogénea entre las series, los más frecuentes fueron los del SNC, que constituían entre el 37 y el 42% del total de tumores sólidos tanto en nuestros datos, como en series del SPOG y de Rackoff. En cambio, en la serie de Santolaya, los sarcomas constituyeron la mitad de los diagnósticos de neoplasias no hematológicas. Suponemos que estas diferencias se deben principalmente a las características de los centros en los que se desarrollaron los modelos; por ejemplo, es más probable que se traten más pacientes con leucemias en recaída en centros que realizan trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que en aquellos que no, o es más fácil que los pacientes con tumores cerebrales se concentren en centros con servicios muy desarrollados de neurocirugía. No debemos olvidar, que las frecuencias de diagnósticos de base mencionadas se refieren a los pacientes que presentaron al menos un episodio de neutropenia febril, no al global de los pacientes tratados en cada institución, y que, por tanto, es posible que los protocolos de tratamiento antitumoral aplicados también influyan en la distribución final de enfermedades de base entre los episodios febriles. En cualquier caso, el tipo de la enfermedad oncológica constituye una de las variables que en distintos estudios se ha asociado a la ocurrencia final de infección (leucemia en recaída¹³⁹, LLA pre-B¹⁴²), por lo que la existencia de diferencias en este aspecto entre los pacientes incluidos en unas series y otras, pueden haber condicionado que las poblaciones sean demasiado heterogéneas entre sí en lo que a su riesgo de infección se refiere, y que por tanto los resultados de unos estudios no sean extrapolables a otras poblaciones de niños con cáncer.

Otra posible razón para el mal funcionamiento de los modelos testados en nuestra cohorte es la existencia de diferencias en los diagnósticos finales de los episodios febriles entre una series y otras, puesto que si existieran,

supondrían diferencias en la frecuencia y/o calidad del evento final a identificar, lo que justificaría la no reproducibilidad de los modelos en poblaciones distintas a la original en la que fue descritos. En el 58,6 % de los 363 episodios de neutropenia febril incluidos en nuestra serie, el diagnóstico final fue de fiebre de origen desconocido. En 34 episodios (9,3%) se estableció un diagnóstico clínico de infección sin aislamiento microbiológico, 12 de los cuales fueron una neumonía o una infección respiratoria de vías bajas con hipoxemia. Finalmente, en el 32% de los casos, se diagnosticó una infección con documentación microbiológica, las más frecuentes de las cuales fueron infecciones de orina (43% de todas las infecciones probadas, 14,3% de todos los episodios febriles) seguidas de las bacteriemias (30% aproximadamente del total de infecciones probadas y 10% del total de episodios febriles).

Estos datos difieren sustancialmente de los de las series de Santolaya y el SPOG, en las que las bacteriemias son las infecciones con aislamiento microbiológico predominantes (45% y 71% de todas las infecciones con documentación microbiológica en los datos de Santolaya y el SPOG respectivamente), mientras que las infecciones de orina supusieron un porcentaje muy inferior (menos del 3% del total de episodios febriles en las series de Santolaya y el SPOG, datos no especificados en el trabajo de Rackoff). El porcentaje total de bacteriemias respecto al número de episodios febriles estudiados sí resulta similar (10% en nuestra serie frente a 20%, 8,7% y 15,8% en los datos de Rackoff, Santolaya y el SPOG, respectivamente), por lo que estas diferencias no parecen deberse a una mayor frecuencia de bacteriemias en las series originales, sino al menor número reportado de infecciones de orina. Muy probablemente, nuestra mayor incidencia de infecciones urinarias se debe a que se han recogido urocultivos de forma sistemática en todos los casos incluidos. Existe una controversia considerable al respecto de la toma rutinaria de cultivos de orina en todos los pacientes con neutropenia febril o si deben indicarse sólo en aquellos con síntomas de infección urinaria, antecedentes de haber sido portadores de sondas vesicales

o que presentan alteraciones en el análisis básico de orina¹⁹⁹. En nuestra opinión, estos últimos criterios son demasiado restrictivos en el caso de pacientes pediátricos, en los que la fiebre puede ser la única manifestación de una infección del tracto urinario y por eso, la realización de análisis de orina forma parte del cribado diagnóstico rutinario del síndrome de fiebre sin foco en el lactante sano. Además, en pacientes neutropénicos, los mecanismos de inflamación están interferidos por la ausencia de neutrófilos, por lo que los síntomas y signos clásicos de determinadas infecciones faltan con frecuencia; concretamente, se ha descrito que la sintomatología propia de infección urinaria (urgencia miccional, disuria, polaquiuria) falta hasta en el 60% de los adultos con neutropenia febril diagnosticados de ITU⁹. Finalmente, la leucocituria (> 5 leucocitos por campo) es infrecuente en los niños con neutropenia: sólo el 4% de los niños con neutropenia febril post-quimioterapia y diagnóstico de ITU presentaba leucocituria frente al 68% de los niños con diagnóstico previo de cáncer y en tratamiento quimioterápico, pero sin neutropenia en el momento del diagnóstico de infección ²⁰⁰. No hemos encontrado estudios acerca del comportamiento de otras posibles alteraciones sugestivas de infección en el análisis básico de orina en pacientes neutropénicos, aunque en cualquier caso, al igual que en niños sanos, un test de nitritos positivo, supone un argumento fuerte para sospechar una infección urinaria, pero al no ser una prueba demasiado sensible, su ausencia no permite descartarla ²⁰¹. De hecho, las guías pediátricas de fiebre y neutropenia¹¹⁶ recomiendan la obtención de muestras de orina para cultivo siempre que sea posible y sin que en ningún caso retrase el inicio del tratamiento antibiótico. Pese a esta recomendación, en la mayoría de trabajos destinados a desarrollar modelos de predicción del riesgo, no se especifica la política al respecto de la recogida de urocultivos o no se establece como obligatoria y no se hace referencia explícita al número de pacientes en los que finalmente se recogieron 90,134-136,141-146. Tampoco existe acuerdo general al respecto de qué número de

unidades formadoras de colonias debe considerarse diagnóstico de infección de orina en pacientes neutropénicos. En este caso, y de acuerdo a la práctica habitual en nuestro centro, todo conteo se ha considerado significativo, al entender que la bacteriuria es una infección potencialmente importante en pacientes neutropénicos, por el riesgo de desarrollo de sepsis de origen urinario. En cualquier caso, todos los urocultivos dados por positivos en la actual serie presentaban recuentos >10.000 UFC/mL, umbral previamente utilizado como diagnóstico de infección urinaria en niños neutropénicos¹³⁷.

Aunque, evidentemente, estas diferencias deben haber influido en el diagnóstico de las infecciones de orina documentadas en unas series y otras, y por tanto, en el funcionamiento de los modelos, el principal obstáculo a la hora de establecer comparaciones respecto a los diagnósticos finales de los episodios febriles entre las distintas series, han sido las diferentes definiciones de infección o “resultado adverso” que se han utilizado. Como se ha mencionado, el porcentaje de episodios con diagnóstico final de infección grave en nuestro estudio es del 41,6% frente a 40% en la serie de Santolaya, 21% en la serie de Rackoff (que únicamente considera los episodios de bacteriemia) y 29% en la del SPOG. En el presente trabajo, se ha decidido considerar infección grave a toda infección de diagnóstico clínico o con documentación microbiológica, tanto fúngica como bacteriana, con excepción de las infecciones respiratorias de vías altas. Optamos por hacer esta excepción puesto que, aunque es conocida la potencial gravedad de las infecciones por virus respiratorios en pacientes inmunosuprimidos^{202,203}, en algunas series previas la presencia de sintomatología respiratoria de vías altas ha sido identificada como un factor protector frente a la presencia de infección bacteriana en niños con neutropenia febril^{142,143}. Esto no significa que la existencia de una infección viral proteja frente a infecciones de mayor envergadura en pacientes neutropénicos, sino que las infecciones respiratorias víricas pueden ser la única causa de la fiebre en un niño neutropénico y tener un curso banal como en la mayoría de los niños sanos.

En la serie de Santolaya, cuyo porcentaje total de infecciones es similar al encontrado en el presente trabajo, se utiliza el término de “infección bacteriana invasiva”, que los autores definen en términos parecidos a los de nuestro estudio, con la excepción de que nosotros, hemos incorporado a la definición las infecciones fúngicas y las víricas. Pese a que ambos tipos de microorganismos han supuesto conjuntamente sólo un 5,5% de los episodios febriles que se han recogido, su presencia debe ser considerada de forma obligada en todo paciente neutropénico, dada su potencial gravedad y morbimortalidad en ausencia de tratamiento antimicrobiano dirigido y por tanto, cualquier modelo de predicción debería intentar identificar también este tipo de infecciones.

En el modelo propuesto por el grupo suizo, los autores se proponen identificar aquellos pacientes que van a presentar lo que denominan “efecto adverso de infección”, término con el que hacen referencia a todas las infecciones con documentación microbiológica, neumonías con confirmación radiológica o al desarrollo de complicaciones médicas graves, incluidos el fallecimiento, la necesidad de ingreso en cuidados intensivos o la presencia de cualquier condición potencialmente amenazante para la vida de acuerdo al criterio del médico que trata el paciente, término éste un tanto subjetivo. Esta definición incorpora aspectos interesantes (como la inclusión entre los pacientes a identificar, de aquellos que vayan a precisar vigilancia intensiva, independientemente del motivo), pero olvida considerar, al menos de forma explícita, otras infecciones de diagnóstico exclusivamente clínico y potencialmente graves en niños neutropénicos (tiflitis, abscesos perirrectales y otras infecciones de piel y partes blandas).

Por su parte, Rackoff y sus colaboradores pretendían únicamente identificar a aquellos pacientes que iban a presentar una bacteriemia como causa del episodio febril. Aunque las bacteriemias son infecciones

relativamente frecuentes y graves en los pacientes neutropénicos, la identificación única de estos casos resulta insuficiente para la toma de decisiones con respecto al tratamiento antibiótico; de hecho, en nuestra serie, con este criterio, se dejaría fuera aproximadamente el 75% de los episodios febriles etiquetados de infección grave. Pese a esta circunstancia, se decidió considerar la aplicabilidad de la regla de predicción propuesta por Rackoff, porque un estudio posterior ya comentado, concluía igualmente que el conteo de monocitos inferior a $100/\mu\text{L}$ era la variable que mejor predecía lo que decidieron denominar “infección bacteriana significativa”, concepto bajo el que se englobaban infecciones de diagnóstico microbiológico, neumonías lobares o aquellos episodios que resultaban en el fallecimiento del paciente atribuido a causa infecciosa ¹³⁷.

En cualquier caso, y con objeto de comprobar más exhaustivamente la reproducibilidad de los modelos, se ha probado a validar las reglas propuestas por Rackoff y el SPOG de acuerdo a las definiciones de infección utilizadas en las series originales, sin conseguir tampoco el grado de solapamiento predefinido en los intervalos de confianza de los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, para considerar que el modelo resultaba reproducible (Tabla IX, sección de resultados).

Finalmente, algunas de las variables consideradas en los modelos originales están influidas por políticas locales y su comportamiento puede no ser extrapolable a otras poblaciones. Concretamente, las cifras de plaquetas y de hemoglobina de un paciente sometido a quimioterapia, dependen de la política transfusional de cada centro e incluso de la periodicidad con que se haya establecido la realización de analíticas de control tras la administración de un ciclo de quimioterapia. Este dato no parece haber tenido demasiada influencia en el caso del recuento de plaquetas, ya que la trombopenia, con diferentes umbrales, se ha descrito como variable asociada a la ocurrencia de infección en varios de los modelos propuestos hasta la fecha ^{139,143-146} y de

hecho, en nuestra serie el recuento de plaquetas inferior a 50.000/ μ L mostró también relación con la ocurrencia de infección grave en el análisis univariante (OR 1,93 IC95% 1,26-2,9). En cambio, la cifra de hemoglobina igual o superior a 9 g/dL sólo se ha descrito asociada a la ocurrencia de infección en los trabajos publicados por el SPOG^{145,146} y en un trabajo anterior, realizado en un único centro en Berna, que posteriormente participó en el ensayo multicéntrico a partir del cual se desarrolló el modelo suizo, y que concluía que la hemoglobina superior a 7 g/dL se asociaba de forma significativa con el diagnóstico final de infección¹⁴². De hecho, la cifra de hemoglobina se ha descrito asociada a la ocurrencia de infección en sentido inverso: en un estudio llevado a cabo en Brasil entre el año 2000 y el 2003 se identificaba la concentración de hemoglobina por debajo de 7 g/dL como una de las variables asociadas al diagnóstico de bacteriemia, funguemia y shock séptico¹⁴³. Los autores del modelo del SPOG especulan que la asociación de cifras más altas de hemoglobina con infección, puede deberse a que los pacientes con infecciones graves se presenten con cierto grado de deshidratación y hemoconcentración secundaria que se manifieste con hemoglobinas más altas, o reflejar casos que hayan precisado transfusión previa y por tanto mayor intensidad de la pancitopenia. Este último supuesto está claramente influenciado por el dintel establecido por cada institución o sociedad científica para indicar la transfusión de hematíes y por tanto es posible que se comporte como un marcador de infección poco consistente o reproducible. Años más tarde, los mismo autores publicaron un análisis más exhaustivo de algunos de los episodios febriles incluidos en el desarrollo del modelo, intentando encontrar una explicación para la asociación entre mayor concentración de hemoglobina y la ocurrencia de infección²⁰⁴. Descartaron la posibilidad de que las hemoglobinas más altas reflejaran la necesidad previa de transfusión,

aunque sí pudieron comprobar que en algunos casos reflejaban pacientes con cierto grado de hemoconcentración que, a su vez, se asociaba de forma significativa con el diagnóstico final de infección o con el desarrollo de complicaciones. También comprobaron que la hemoglobina guarda una relación no lineal con la presencia de infección, sino en forma de U, de tal forma que tanto las hemoglobinas inferiores a 8,1 g/dL como las superiores a 9 g/dL se asociaban significativamente con la ocurrencia de infección. En nuestra serie, no se encontraron diferencias en la cifra media de hemoglobina entre los episodios etiquetados de FOD y los que no, y la OR de infección calculada para hemoglobina ≥ 9 g/dl no resultó significativa (OR 1,15, IC 95% 0,75-1,75).

II. DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DEL RIESGO

A la vista del pobre funcionamiento de los modelos seleccionados para su validación en nuestra población, se planteó la posibilidad de deducir un nuevo modelo capaz de predecir el riesgo de infección grave en nuestros pacientes.

1. Variables incluidas en el nuevo modelo de predicción

En el análisis de regresión logística, las variables que mejor predicen la ocurrencia o no de infección son el conteo de leucocitos y monocitos, la intensidad del tratamiento quimioterápico previo y la cuantificación de procalcitonina. Con el score propuesto y con el umbral elegido (≤ -1) el modelo identifica a los pacientes que no presentan infección grave con una sensibilidad superior al 95% y una especificidad del 23%. Tan sólo 4 episodios febriles en los que finalmente se documentó una infección, fueron erróneamente clasificados como de bajo riesgo. Tres de estos episodios correspondieron a infecciones de orina por BGN y uno, a una bacteriemia por SCN asociada a catéter. En todos los casos la evolución de los pacientes fue favorable, sin que

presentaran complicaciones reseñables durante su ingreso. El que la clasificación incorrecta de estos 4 pacientes como de bajo riesgo no haya tenido consecuencias graves para los niños, puede ser una fortaleza de nuestro modelo que habrá que comprobar en el futuro.

El modelo que presentamos está construido de acuerdo a los estándares metodológicos propuestos para la elaboración de guías de decisión clínica^{205, 206}: se ha desarrollado de forma prospectiva en una población de características bien definidas e incluyendo todos los pacientes en riesgo (en este caso, todos los episodios de neutropenia febril consecutivos durante el periodo de estudio). Las posibles variables predictoras están definidas con anterioridad, son objetivas y fáciles de identificar y se han recogido de forma prospectiva y por tanto ciega al resultado final del episodio febril. Evidentemente, el modelo propuesto no ha sido todavía validado de forma prospectiva y en una población externa. Se ha optado por no dividir la población de estudio en un grupo para el desarrollo del modelo y un grupo para su validación (*derivative set* y *validation set*), tal y como se ha propuesto previamente^{137,148}, al entender que el número de episodios recogidos resultaba insuficiente para tal fin. En cambio, se ha utilizado el sistema de validación cruzada interna, como forma de comprobar la validez de los resultados y evitar el sobreajuste del modelo a los datos de la población de estudio, que suele resultar del análisis multivariante. Esta metodología también se ha utilizado previamente en el desarrollo de modelos de predicción del riesgo en niños con neutropenia febril^{141,145,146}.

Las variables en las que se basa el modelo que describimos pertenecen a las diferentes categorías que, hasta el momento, han demostrado influir en el desarrollo de infección en pacientes neutropénicos. Por un lado, la variable tipo o intensidad del tratamiento quimioterápico, tal y como la hemos definido, conjuga diferentes características de la enfermedad de base por la que un niño

concreto recibe tratamiento antitumoral (enfermedad y situación de actividad de la misma o infiltración o no de médula ósea en el momento de aparición de la fiebre). Hemos definido 5 grupos de tratamiento, de los que el grupo 1 (tratamiento intensivo para leucemia aguda o LNH, que incluye todo tratamiento de inducción de LLA; tratamiento consolidación e intensificación de LLA de alto riesgo; cualquier tratamiento de LMA; tratamiento de primera línea de linfoma de células B y tratamiento de segunda línea de leucemia aguda y LNH) es el que se asocia a mayor riesgo de infección, frente a los tratamientos 2, 4 y 5 que comportan menor riesgo en diferente grado. El escaso número de episodios ocurridos durante el tratamiento de mantenimiento de la leucemia o el linfoma linfoblásticos (n=4), período durante el cual es más habitual que los pacientes mantengan conteos de neutrófilos superiores a 500/ μ L, ha hecho imposible extraer conclusiones acerca de este grupo concreto de pacientes. La asociación entre la intensidad del tratamiento quimioterápico y el riesgo de infección ya había sido previamente descrita, bien de forma directa, como en el caso del modelo del SPOG, que considera factor de riesgo cualquier pauta más intensiva que el tratamiento de mantenimiento de la leucemia aguda¹⁴⁵ o de forma indirecta, considerando la duración esperada de la neutropenia como un reflejo de la mayor o menor intensidad de la quimioterapia previa recibida^{90,134}. Como ya se ha expuesto, la duración esperable de la neutropenia es una variable algo confusa y difícil de determinar frente al concepto más simple de grupo de tratamiento. La clasificación de tratamientos propuesta, contempla además, diferente puntuación para pacientes con hemopatías malignas y tumores sólidos y que varían en función de la situación de la enfermedad (diseminada o no, en recaída o no etc.). Por tanto, esta consideración de grupos de tratamiento también respalda las conclusiones de modelos previos que encontraban una influencia de determinadas características de la enfermedad de base en el riesgo de infección, como el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, LNH-B¹⁴² o leucemia en recaída¹³⁹ que se han asociado a un mayor riesgo de infección y que, en la clasificación propuesta, corresponderían en todos los casos al grupo 1 de tratamiento. El tiempo transcurrido desde la

última administración de quimioterapia, propuesto como variable predictora por el modelo de Santolaya, resultó significativo en nuestra serie sólo en el análisis univariante. El valor de esta variable ha sido previamente cuestionado, al considerarse que no resulta discriminativa en pacientes con leucemia y linfoma linfoblástico que reciben tratamiento de forma diaria durante la mayor parte del curso de su enfermedad¹³⁷.

En segundo lugar, el modelo propuesto contempla la concentración de leucocitos y monocitos en el momento de aparición de la fiebre, que en pacientes con neutropenia grave, refleja el mayor o menor grado de inmunosupresión. Se trata de una de las variables más constantemente asociadas a la presencia de infección en niños con neutropenia febril; de hecho, en las reglas propuestas por Klassen¹³⁷ y Rackoff¹³⁶ el recuento de monocitos $< 100/\mu\text{L}$ es la única variable que define al grupo de alto riesgo. La cifra de monocitos no sólo se ha relacionado con la presencia de infección, sino con el riesgo de desarrollo de complicaciones graves: así, en un estudio realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en los años 90, en el que se incluyeron 509 episodios de fiebre y neutropenia en 161 niños, 9 de 10 pacientes que precisaron ingreso en cuidados intensivos presentaban un conteo de monocitos $< 100/\mu\text{L}$ transcurridas 48 horas del inicio de la fiebre¹³⁵.

Es conocido que el ascenso en la cifra de monocitos suele preceder en días a la recuperación de la neutropenia²⁰⁷, por lo es muy posible que la mayor cifra de monocitos funcione como un marcador indirecto de recuperación medular y que, por consiguiente, permita distinguir a pacientes con menor riesgo de infección. La asociación entre la cifra de leucocitos totales y la ocurrencia de infección también ha sido previamente descrita^{142,145}. Es evidente que entre leucocitos y monocitos existe relación, si bien los autores del modelo del SPOG especifican que con conteos de leucocitos inferiores a $300/\mu\text{L}$, el recuento diferencial de fagocitos no aporta capacidad predictiva. En el modelo

que proponemos, ambas variables se interrelacionan y contabilizan conjuntamente, aunque en la forma simplificada del mismo se ha decidido considerar únicamente el conteo de monocitos inferior a $100/\mu\text{L}$, que en el análisis univariante demostraba una mayor asociación con la presencia de infección que el recuento de leucocitos totales inferior a $300/\mu\text{L}$ (OR 3,15 vs 1,95).

Por último, el modelo incorpora un biomarcador de inflamación, en este caso la procalcitonina. La incorporación de la PCT a los modelos de predicción del riesgo en pacientes con neutropenia febril es relativamente novedosa. Sólo conocemos un modelo previo, propuesto por el equipo de la Universidad de Lille, basado en el análisis de 316 episodios de neutropenia febril en 146 niños con cáncer, atendidos entre 2007 y 2009. Los autores describen un esquema basado en 8 variables con diferente peso específico (neoplasia hematológica, fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, clínica de sepsis grave, leucocitos $< 500/\mu\text{L}$ o monocitos $< 300/\mu\text{L}$), entre las que se encuentra la determinación de PCT $> 0,3 \text{ ng/mL}$. La sensibilidad y especificidad del modelo resultante son de 99% y 18% respectivamente¹⁹¹. Aunque no conocemos más modelos que contemplen la determinación de PCT entre sus variables predictoras, la cuantificación de PCR con diferentes umbrales, sí se ha considerado en varios modelos previos^{139,140,142} y, como hemos mostrado, existe correlación entre ambas variables, lo que resulta lógico, puesto que ambas valoran la respuesta inflamatoria del huésped en respuesta a una infección. El límite inferior considerado de PCT en el presente estudio ($0,5 \text{ ng/mL}$) ha venido impuesto por el límite de detección de la técnica semicuantitativa, única disponible en los primeros años del estudio, y es posible que un umbral inferior ($0,3 \text{ ng/mL}$) como el propuesto por los autores del modelo francés, permitiera mejorar la capacidad discriminativa de la regla resultante. Sin embargo, tanto los datos del análisis univariante, como los del multivariante (OR de infección grave para PCT entre $0,5$ y 2 ng/mL frente a PCT $< 0,5 \text{ ng}$ 1,10, OR de infección grave para PCT $> 2 \text{ ng/mL}$ frente a PCT $< 0,5 \text{ ng/mL}$ 30,95) avalan la idea de que la

PCT, tomada de forma aislada, sin considerar otras variables, es más específica que sensible y tanto más cuánto más elevada se encuentre. De hecho, tanto en la forma completa del modelo propuesto, como en su versión simplificada, la mayor utilidad de la PCT se obtiene con cifras superiores a 2 ng/mL.

Los pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico o sus cuidadores en el caso de los niños, están instruidos para buscar asistencia médica inmediata en caso de aparición de fiebre, por lo que es posible que la determinación de PCT basal se realice de forma excesivamente precoz, y dado que son los valores superiores a 2 ng/mL los que parecen de mayor utilidad, es factible que las determinaciones seriadas, repetidas al menos a las 12 o 24 horas desde el inicio de la fiebre, resulten en una mayor sensibilidad para la predicción de infecciones graves que el valor basal. A esta misma conclusión llega un artículo publicado en 2011, en el que se describe que la mayor utilidad de la PCT para predecir la ocurrencia de infecciones graves tiene lugar a partir del segundo día de aparición de la fiebre, dado el elevado solapamiento del valor basal de PCT entre pacientes con FOD, infecciones de diagnóstico clínico e infecciones con documentación microbiológica²⁰⁸.

Además de su inclusión en el modelo propuesto, se ha valorado el efecto de la incorporación de la $PCT > 0,5$ ng/mL como variable independiente indicadora de alto riesgo de infección a los tres modelos que hemos intentado validar. En todos los casos, aumentó la sensibilidad y valor predictivo negativo para la identificación de pacientes de alto riesgo entre 1 y 8 puntos porcentuales, sin afectar muy significativamente a la especificidad y valor predictivo positivo. Sin embargo, pese a esta mejora, en ningún caso se consiguió alcanzar la capacidad predictiva de los modelos en la poblaciones originales en las que fueron descritos o la del nuevo modelo propuesto (Tabla X, sección de resultados).

2. Limitaciones del modelo propuesto

El modelo propuesto presenta también algunas limitaciones significativas. En primer lugar, cada paciente incluido podía presentar uno o múltiples episodios febriles sin que hayamos comprobado formalmente que los diferentes episodios de un único paciente son independientes entre sí. Es posible que exista una predisposición genética individual para el desarrollo de fiebre y neutropenia en determinados pacientes tratados con quimioterapia; de hecho, se ha comunicado que la deficiencia de la proteína MASP-2 (mannose-binding-lectin-associated serine protease 2) se asocia a un incremento de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer ²⁰⁹. Si esto fuera así, el número de episodios febriles padecidos por un paciente individual podría constituir en sí mismo una variable predictora del riesgo de infección. En trabajos previos, este problema se ha solventado de diferentes maneras: bien realizando un análisis de regresión logística mixta multinivel, considerando el efecto niño ^{137,145,146} o bien seleccionando un único episodio por paciente para la elaboración del modelo ^{134,141,143}. En la serie actual, y aunque en ningún caso se pretende sustituir el análisis multinivel, se ha comprobado el funcionamiento del modelo considerando únicamente el primer episodio registrado para cada niño, tal y como se ha sugerido previamente ¹³⁹ obteniéndose un resultado similar al del modelo aplicado en el conjunto de los episodios (S 94%, E 32%, VPP 47%, VPN 89%, LR+ 1,64 y LR – 0,59). Tampoco hemos encontrado diferencias en cuanto al porcentaje de infecciones graves cuando se ha considerado exclusivamente un episodio por paciente seleccionado aleatoriamente.

Otra posible limitación es el hecho de que a diferencia de la mayoría de los modelos previos ^{134-137,139-141,143,144}, se han incluido los episodios febriles que ocurrían tanto durante el ingreso del niño en el hospital por cualquier otro motivo, como los que ocurrían estando el paciente ambulatorio. En general, la mayoría de las series han considerado únicamente los episodios febriles que ocurrían con el paciente ambulatorio, al entender que el objetivo final de aplicar

un modelo de predicción para discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo, es posibilitar el tratamiento ambulatorio en estos últimos, cuestión que no tiene sentido plantear si el paciente debe permanecer ingresado por cualquier otra razón. En este caso, hemos decidido incluir los episodios que se presentaban estando el niño ingresado por un doble motivo: por un lado, es práctica habitual de la unidad en la que se ha desarrollado el trabajo, ingresar para vigilancia a los pacientes con pancitopenia grave que, o bien residen fuera de la Comunidad de Madrid, o bien residen lejos del centro hospitalario y carecen de medios para el desplazamiento rápido. Por tanto, en bastantes ocasiones el motivo del ingreso era el riesgo de aparición de fiebre, lo que no invalida estos casos para el desarrollo de un modelo cuyo objetivo sea discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo. Además, entendemos que el objetivo de identificar a los pacientes de bajo riesgo no es únicamente posibilitar el tratamiento ambulatorio, sino que caben otras estrategias, como el uso de antibioterapia oral o de antibióticos intravenosos de menor espectro, lo que podría facilitar el alta posterior o en todo caso, contribuiría a un uso más racional de antibióticos y a disminuir la aparición de microorganismos resistentes. Sin embargo, no se ha dejado constancia del motivo del ingreso en aquellos casos en los que la fiebre aparecía con el paciente en el hospital, por lo que no podemos asegurar que en todas las ocasiones el ingreso fuera motivado únicamente para vigilar la aparición de fiebre y por tanto no podemos descartar que se hayan incluido pacientes con mayor gravedad o comorbilidad que en las series previas y que esto limite la aplicabilidad del modelo en pacientes ambulantes.

Una posible tercera limitación del modelo propuesto, es el hecho de que se han incluido para su análisis todos los episodios de neutropenia febril ocurridos durante el periodo de estudio, independientemente de que tras la

primera valoración se llegara ya a un diagnóstico de infección grave o no. Esta metodología ha sido la empleada en casi todas las series previas, a excepción del modelo propuesto por el grupo suizo, que se basa únicamente en el análisis de aquellos episodios de neutropenia febril en los que no se hubiera producido un diagnóstico de infección o evento adverso de la misma en la primera valoración o en las 24 horas siguientes, al entender que un paciente en el que se establece un diagnóstico de infección de forma precoz (por ejemplo, un niño con fiebre y neutropenia que en la primera valoración es diagnosticado de neumonía) no precisa de ningún sistema de atribución del riesgo, sino de un tratamiento antibiótico dirigido. Este enfoque es “a priori” más correcto que el que hemos utilizado en nuestro estudio, ya que, al fin y al cabo, todos los sistemas de predicción o guías de decisión clínica, en el contexto de la neutropenia febril y en cualquier otro, sirven para tomar decisiones ante incertidumbres diagnósticas.

No hemos podido adaptar esta estrategia a nuestros datos, ya que no disponemos de información del momento temporal en el que se estableció el diagnóstico de infección grave en aquellos pacientes que la presentaron. Por el contrario, la no inclusión de los episodios febriles en los que la infección se diagnostica de forma precoz, supone una pérdida de información que podría ser útil para otros pacientes similares en los que un mismo diagnóstico puede no ser evidente en el momento en el que acceden al hospital, pero puede serlo unas horas más tarde. El tiempo que transcurre desde que un niño neutropénico comienza con fiebre hasta que se inicia el protocolo diagnóstico es muy variable, y a que este tiempo no ha sido medido ni en nuestro estudio ni en otros similares; la no inclusión de los pacientes citados podría suponer un sesgo de selección en detrimento aquellos niños con un diagnóstico establecido al llegar al hospital que podrían ser los que llevan más tiempo de evolución o presentan un curso más grave y rápido de la infección.

En cuarto lugar, a excepción de la cuantificación de la PCR, el modelo que proponemos se ha construido únicamente en base al análisis de características estáticas, presentes en el momento de la primera consulta. Varios autores han propuesto retrasar la asignación del riesgo a las 24 horas siguientes a la aparición de la fiebre, permitiendo así un período ventana en el que todos los pacientes reciben tratamiento intravenoso de amplio espectro, a la vez que se posibilita disponer de los resultados de los cultivos tras 24 horas de incubación. Esta es la propuesta del grupo suizo y a una conclusión similar llegan Santolaya y sus colaboradores, que comprobaron que la capacidad predictiva de su modelo mejoraba, si la determinación de PCR se repetía a las 24 horas de iniciado el cuadro febril en aquellos pacientes en los que inicialmente resultó inferior a 9 mg/dL¹⁴⁰. Asimismo, investigadores del St. Jude Children Research Hospital han comunicado que la mayoría de los pacientes que de acuerdo a un modelo propio eran incorrectamente clasificados como de bajo riesgo, se diagnosticaban de infección o presentaban algún efecto adverso de la misma en las primeras 24 horas de evolución de la fiebre, por lo que también proponen efectuar la asignación del riesgo transcurrido ese tiempo¹⁴¹.

Por último, y como ya se ha mencionado en varias ocasiones, de cara a un posible uso en la práctica clínica diaria, resulta imprescindible comprobar el funcionamiento del modelo propuesto de forma prospectiva.

III: PERSPECTIVAS DE FUTURO: PROBLEMAS COMUNES A TODOS LOS MODELOS DE PREDICCIÓN, CONCEPTO DE PACIENTE DE ALTO RIESGO Y POSIBLES NUEVAS ESTRATEGIAS.

Las guías pediátricas para el manejo de la neutropenia febril en niños con cáncer publicadas en el año 2012, recomiendan con un grado de evidencia 1C la adopción de alguno de los modelos de predicción del riesgo disponibles para incorporarlo a la práctica clínica diaria. Sin embargo, reconocen que ninguno de los modelos descritos hasta la fecha, se ha demostrado superior a los demás y que su buen o mal funcionamiento puede depender de variables geográficas o étnicas, por lo que sugieren comprobar su capacidad predictiva en el contexto clínico en el que vayan a ser utilizados, antes de generalizar su empleo¹¹⁶. Esta falta de consenso internacional sobre cuándo, cómo y de qué hay que valorar el riesgo en los niños con neutropenia febril es la responsable de que tampoco exista acuerdo al respecto de cuándo y de qué forma es posible sustituir el tratamiento intravenoso convencional por pautas de antibioterapia oral o incluso por ningún tratamiento en pacientes pediátricos, pese a que como ya hemos mencionado, la gravedad de las infecciones y sus consecuencias son más leves en los niños que en los adultos con neutropenia febril⁸⁵.

El principal problema a la hora de generalizar el empleo de modelos de predicción del riesgo en niños con fiebre y neutropenia, ha sido la falta de acuerdo al respecto de cuál debe ser el objetivo de los modelos y con qué precisión deben estos funcionar para que su aplicación resulte aceptable y de utilidad en la práctica clínica; es decir, la cuestión principal es el riesgo de qué debe considerarse y qué porcentaje de pacientes incorrectamente clasificados resulta admisible, extremo éste que lógicamente depende de las consecuencias que la clasificación incorrecta acarree.

En el caso de pacientes adultos, tanto el modelo de Talcott como el índice MASCC, se diseñaron con el objetivo de identificar aquellos casos que

fueran a presentar una complicación grave como consecuencia del síndrome febril, y que, por tanto, fueran a precisar hospitalización en el caso de estar ambulantes. Este planteamiento se basa, de nuevo, en la interpretación de que la principal finalidad de etiquetar a un paciente como de bajo riesgo es posibilitar el tratamiento del síndrome febril en el domicilio. En ningún caso, el objetivo de la estratificación en adultos ha sido identificar aquellos pacientes en los que finalmente fuera a documentarse una infección o que fueran a precisar de algún cambio en la pauta antibiótica inicial ^{122,123}. Para algunos autores, el acuerdo al respecto del objetivo de los modelos de predicción en adultos, supuso un hito importantísimo en el camino hacia el desarrollo y generalización del tratamiento ajustado al riesgo en pacientes con neutropenia febril ²¹⁰, que hoy en día se recoge y recomienda en las principales guías clínicas ^{24, 75,76,127,128}.

Desafortunadamente, este tipo de acuerdos respecto al objetivo final de los sistemas de predicción del riesgo, no se han producido todavía en el caso de pacientes pediátricos. Los diferentes modelos se han desarrollado con diferentes propósitos, que pueden agruparse en cuatro tipos: modelos destinados a predecir la ocurrencia de bacteriemia ^{90,135,136,138,146}, modelos contruidos con el objetivo de identificar cualquier tipo de infección considerada grave o significativa ^{137,139,140-144}, (término éste entendido de diferente manera por diferentes autores), modelos dirigidos a la identificación de cualquier efecto adverso de infección ¹⁴⁵ y finalmente aquellos dirigidos a predecir la mortalidad y/o la necesidad de ingreso en cuidados intensivos ^{119,148,149}. Esta gran variedad de definiciones y situaciones condiciona y a la vez ilustra la dificultad para la generalización de cualquier modelo de predicción del riesgo en niños con neutropenia febril. Un metaanálisis reciente fracasó en su intento de identificar qué sistema de predicción resultaba más eficaz o fiable, pese a incluir casi 8.000 episodios de fiebre y neutropenia extraídos de hasta 20 trabajos que proponían 16 modelos diferentes ¹⁵¹.

Como ya se ha discutido, la identificación de aquellos casos de bacteriemia resulta imprescindible, pero insuficiente de forma aislada, para definir el empleo de pautas ajustadas al riesgo. Por otra parte, ampliar el evento a identificar a todo tipo de infección, aunque a nuestro entender es más correcto y seguro en el contexto de la neutropenia febril, supone agrupar cuadros clínicos de muy diferente gravedad y cuya identificación conjunta de forma precisa, puede resultar muy compleja o incluso imposible. Desde el punto de vista práctico, esta agrupación de todas las posibles infecciones que puede presentar un paciente neutropénico en una única categoría, también resulta un tanto artificial. En lo referente al pronóstico, no todas las infecciones se comportan de la misma manera, por ejemplo, tanto las infecciones de orina como las bacteriemias por SCN suelen cursar sin complicaciones graves en comparación con neumonías o bacteriemias por BGN, y por lo tanto es posible que requieran de diferentes aproximaciones respecto al tipo de monitorización, tratamiento y lugar en el que llevarlos a cabo ²¹⁰. Los autores del modelo del SPOG han propuesto la incorporación del concepto “efecto adverso de infección” como integrador de determinadas infecciones documentadas, y el desarrollo de cualquier complicación importante en el curso del episodio febril. Se trata de un término un tanto ambiguo, pero bastante próximo a las necesidades de la práctica clínica habitual y a la definición de paciente de alto riesgo utilizada por el índice MASCC, que tan eficaz se ha demostrado en pacientes adultos.

Tampoco se debe olvidar, que el criterio de infección grave o significativa puede ser equívoco o cambiante a lo largo del tiempo: trabajos recientes sugieren que algunos episodios de fiebre y neutropenia catalogados como FOD, pueden corresponder en realidad a infecciones potencialmente graves, que las herramientas diagnósticas habituales no son suficientemente sensibles como para diagnosticar. Así, se ha comunicado que mediante el empleo de técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa) para la identificación de bacterias, virus y hongos, se puede incrementar notablemente

el número de episodios de neutropenia febril que se diagnostican de infecciones con documentación microbiológica ^{211,212}. El significado clínico de estos datos y su posible repercusión en el tratamiento de la neutropenia febril, incluyendo el uso de esquemas de estratificación del riesgo, está aún por explorar.

Sería muy beneficioso alcanzar un consenso a nivel internacional al respecto de cuál debe ser la definición de paciente pediátrico con neutropenia febril de bajo riesgo. Es posible que la clasificación en dos únicos grupos resulte arbitraria y que haya que considerar la existencia de 3 o más grupos de riesgo subsidiarios de recibir diferentes tipos de tratamiento: por ejemplo, pacientes cuyo diagnóstico final vaya a ser FOD y presenten bajo riesgo de complicaciones, que podrían recibir tratamiento ambulatorio; aquellos que van a padecer infecciones de mayor gravedad y puedan presentar complicaciones graves, candidatos a antibioterapia intravenosa de amplio espectro y monitorización estrecha en el ámbito hospitalario y el resto de pacientes, con infecciones de documentación clínica o microbiológica para las que es esperable un curso clínico más leve (como infecciones de orina, de piel y partes blandas o dentales) que podrían recibir de entrada antibióticos orales en el ámbito hospitalario y ser candidatos a recibir el alta de forma muy precoz en un segundo tiempo. Esta aproximación ha sido ya sugerida previamente ²¹³.

Un segundo problema, común a todos los modelos de predicción del riesgo propuestos hasta el momento, es su excesivo ajuste o adaptación a la población en la que se desarrollan, pese a la utilización de herramientas estadísticas para minimizar este efecto; es decir, en muchas ocasiones, inevitablemente, los modelos derivados de una serie de datos se adaptan a las particularidades concretas de esa serie, en vez de reflejar variables que puedan ser predictivas en todo el conjunto de niños con fiebre y neutropenia post-quimioterapia. Probablemente, ésta sea la principal causa de la escasa

reproducibilidad que han demostrado tener en esta serie y en algunas otras previas, modelos que parecían funcionar de forma muy prometedora en la población desde la que fueron derivados^{147,150}. En algunos casos el ajuste ha sido tal, que los modelos sólo han sido aplicables en un único lugar y en un momento temporal concreto. Así lo ilustra el trabajo llevado a cabo por investigadores del centro James Whitcomb Riley Hospital for Children de Indiana, en el que Rackoff llevó a cabo su investigación inicial: menos de 5 años después de la descripción del modelo original y utilizando las mismas herramientas estadísticas, el mejor modelo resultante era diferente¹⁹⁸. La construcción de un modelo robusto y con conclusiones perdurables en el tiempo requeriría de un estudio mucho más amplio que los que se han llevado a cabo hasta ahora, con un número de casos mucho mayor e idealmente realizado de forma simultánea por múltiples centros a nivel internacional. En la actualidad, está en marcha un proyecto de estas características denominado PICNICC (Predicting Infectious Complications of Neutropenic Sepsis in Children with Cancer), en el que participan más de 18 grupos colaborativos de América del Norte, América del Sur, Europa y Asia²¹⁴. Los resultados de esta colaboración probablemente resulten muy esclarecedores con respecto a cuáles, de todas las variables propuestas hasta la fecha, son las que mejor predicen la ocurrencia de infecciones o complicaciones graves en los niños con fiebre y neutropenia post-quimioterapia.

Finalmente, otro aspecto relevante sobre el que es necesario establecer un acuerdo, es cuán de fiable debe ser un modelo para que su aplicación resulte segura en la práctica diaria. En la mayoría de las series, los autores comunican para sus propios modelos cifras de sensibilidad y valor predictivo negativo superiores al 90-95%, pero la verdadera cuestión no es si estas cifras son buenas o malas, sino si un 5-10% de pacientes mal clasificados como de bajo riesgo y por lo tanto candidatos a un tratamiento menos intensivo, resulta o no admisible. Para tomar esta decisión, resulta imprescindible conocer las consecuencias de que un determinado modelo clasifique incorrectamente un

episodio febril concreto. Por ejemplo, un modelo que clasifique incorrectamente al 10% de los pacientes, en los que sin embargo no ocurran complicaciones o consecuencias graves derivadas de la incorrecta clasificación, resultaría mucho más útil que otro modelo que tan sólo clasifique incorrectamente un 5% de los casos, la mitad de los cuales presente complicaciones graves. El modelo que hemos desarrollado en nuestra cohorte, etiquetó erróneamente como de bajo riesgo de infección grave a 4 pacientes (9,5% de todos los pacientes clasificados como de bajo riesgo) en los que, sin embargo, no se produjo ninguna complicación o consecuencia grave derivada de la infección. De confirmarse estos datos en un estudio futuro, de preferencia multicéntrico, podríamos considerarlo con una buena capacidad predictiva y una utilidad fuera de duda.

En el caso del modelo propuesto por el SPOG, 10 pacientes resultaron incorrectamente clasificados, incluyendo 2 bacteriemias, una neumonía y dos pacientes que terminaron falleciendo, uno con diagnóstico de fallo hepático agudo en contexto de una infección diseminada por adenovirus y otro por un sangrado intracraneal secundario a una mucormicosis cerebral. Los autores del modelo Santolaya no describen la evolución clínica de los episodios incorrectamente clasificados durante la construcción o validación del modelo. Sin embargo, en 2004 publicaron un ensayo clínico en el que los pacientes etiquetados como de bajo riesgo de acuerdo a su modelo, eran aleatorizados a recibir el mismo tratamiento antibiótico, bien de forma ambulatoria o en régimen de hospitalización. No se encontraron diferencias significativas al respecto de la eficacia de ambas formas de tratamiento, pero describen que 11 de los 149 pacientes con episodios febriles clasificados de bajo riesgo, presentaron una infección bacteriana significativa, incluyendo 2 bacteriemias por BGN, una de las cuales provocó el fallecimiento del paciente¹⁶⁰. Algunos autores consideran que este tipo de situaciones resultan inaceptables y que cualquier modelo de predicción del riesgo debe poseer una sensibilidad prácticamente del 100%,

dado que clasificar de forma incorrecta un caso puede tener consecuencias irreversibles y poner en peligro de forma innecesaria la vida de un niño¹⁵⁰. En el caso de la cohorte que presentamos, con respecto a los modelos que hemos intentado validar, también consideramos que más relevante todavía que su falta de reproducibilidad, que puede deberse a que nuestra definición de infección grave es más amplia y contempla infecciones de menor gravedad, es el hecho de que con todos ellos, diferentes episodios febriles catalogados de bajo riesgo correspondieron a pacientes con cuadros de shock séptico por BGN que precisaron ingreso en UCIP, ventilación mecánica y soporte inotrópico. El objetivo de 100% de sensibilidad, aunque deseable, probablemente resulta irreal, por más nuevas variables o biomarcadores de inflamación que se incorporen a la ecuación. Sin embargo, posponer 24 o 48 horas la asignación del riesgo y la decisión al respecto del tipo de tratamiento y del lugar más adecuado para recibirlo, así como una consideración evolutiva de las variables que se han demostrado relacionadas con la ocurrencia de infección y la evolución de la misma (monocitos, PCR, PCT...) probablemente permitan disminuir considerablemente el margen de error en la asignación del riesgo o al menos las consecuencias del mismo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La tasa de infecciones graves en los niños con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia fue de 41%. La tasa de bacteriemias fue del 10%. En un 3% de los episodios el paciente precisó de ingreso en UCIP. Un único paciente falleció sin haberse resuelto el síndrome febril.
2. Los modelos de predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia propuestos por Rackoff¹³⁶, Santolaya¹³⁹ y el SPOG¹⁴⁵ no han resultado reproducibles en la población de estudio, en la que su habilidad discriminativa ha resultado sustancialmente peor que en las series originales.
3. Los modelos propuestos para su validación prospectiva no resultaron reproducibles, ni utilizando nuestra propia definición de infección grave, ni la propuesta en los trabajos originales.
4. Los modelos testados, no sólo no han resultado reproducibles, sino que con los 3, diferentes pacientes con infecciones muy graves que requirieron ingreso en UCIP, fueron clasificados como de bajo riesgo y hubieran sido candidatos a tratamientos menos intensivos, lo que probablemente hubiera podido tener consecuencias fatales en su evolución.
5. La adición de la cuantificación de procalcitonina $> 0,5$ ng/mL como variable indicadora de alto riesgo de infección grave a los modelos testados, resultó en un discreto aumento de la sensibilidad y VPN en todos los casos, pero ni siquiera así se alcanzó la capacidad predictiva que los modelos tenían en las series originales ni se consiguió clasificar correctamente todos los casos que presentaron shock séptico por BGN.
6. Las variables que mejor predicen la ocurrencia de infección grave en la

población de estudio son el recuento de leucocitos y de monocitos, la PCT y el tipo de tratamiento antitumoral recibido.

7. Nuestro modelo predictivo es capaz de discriminar los casos de infección grave con una sensibilidad de 96%, especificidad de 23%, VPP de 45% y VPN de 90%.
8. El sistema de puntuación desarrollado a partir del modelo anterior, identifica como pacientes de bajo riesgo aquellos con una puntuación < -1 . Las variables contempladas en la fórmula simplificada son las siguientes: conteo de monocitos $\geq 100/\mu\text{L}$ (1 punto), conteo de monocitos $< 100/\mu\text{L}$ (2 puntos), $\text{PCT} > 2 \text{ ng/mL}$ (7 puntos) y tipo de tratamiento quimioterápico recibido: tratamiento intensidad moderada para neoplasia hematológica (-3 puntos), tratamiento intensivo para tumores sólidos (-1 punto) y tratamiento de intensidad moderada para tumores sólidos (-6 puntos).
9. Con el modelo propuesto, tan sólo 4 episodios febriles en la serie hubieran sido incorrectamente clasificados como de bajo riesgo: 3 pacientes con infecciones de orina y un paciente con una bacteriemia asociada a catéter por SCN. Ninguno de ellos presentó complicaciones importantes durante la evolución del síndrome febril.
10. Resulta imprescindible la validación prospectiva, preferiblemente externa, del modelo propuesto antes de su uso en la clínica diaria.
11. Sería deseable la generalización de un único modelo de predicción del riesgo en niños con neutropenia febril. Para este fin y siguiendo el ejemplo del índice MASCC de los adultos, resulta imprescindible alcanzar un consenso internacional al respecto de la definición de paciente de bajo riesgo y de cuál debe ser el acontecimiento a identificar mediante los sistemas de predicción.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril es una complicación muy frecuente en los niños que reciben tratamiento antitumoral. Las infecciones en pacientes neutropénicos se caracterizan por su escasa expresividad clínica y por su elevada mortalidad, por lo que el tratamiento habitual consiste en la hospitalización del enfermo y la administración empírica de antibióticos de amplio espectro de forma precoz. Esta conducta se ha demostrado muy eficaz y ha disminuido la mortalidad por debajo del 1% en pacientes pediátricos. Sin embargo, sólo en algunos niños con neutropenia febril se diagnostica una infección, por lo que es probable que una parte de ellos estén siendo excesivamente tratados. En los últimos años, se ha propuesto individualizar el tratamiento de la neutropenia febril, utilizando antibióticos orales en régimen ambulatorio en grupos de pacientes seleccionados. Para esto, resulta imprescindible disponer de un sistema de discriminación seguro y suficientemente validado. Se han propuesto diferentes modelos de predicción del riesgo de infección grave en niños con cáncer, aunque ninguno de ellos ha sido aceptado de forma universal.

Objetivos: Evaluar la reproducibilidad de 3 modelos de predicción del riesgo ya descritos, en una población de niños españoles. Valorar el efecto de la consideración de la procalcitonina como variable independiente indicadora de alto riesgo en los citados modelos. Identificar aquellas variables clínicas y analíticas asociadas a la presencia de infección grave en la población de estudio y desarrollar un nuevo modelo de predicción a partir de ellas.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, acerca del impacto de diferentes variables en el desarrollo de infección grave en una

cohorte de niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, cociente de probabilidad positivo y cociente de probabilidad negativo para cada uno de los 3 modelos de predicción del riesgo en la población de estudio, considerando que un modelo quedaba validado si los intervalos de confianza del 95% para cada uno de estos parámetros, se solapaban con los estimados en la población original en la que se desarrolló el modelo. El efecto de las diferentes variables sobre el diagnóstico de infección grave se estimó mediante análisis univariante y multivariante. Se desarrolló un sistema de puntuación a partir del mejor modelo estimado a través del análisis de regresión logística.

Resultados: Entre noviembre de 2006 y diciembre de 2014 se registraron 363 episodios de fiebre y neutropenia en 148 niños con cáncer. El diagnóstico final del episodio fue de infección grave en el 41,4% de los casos. Ninguno de los modelos de predicción testados resultó reproducible en la población de estudio; más aún, pacientes con shock séptico por BGN que precisaron ingreso en UCIP fueron catalogados como de bajo riesgo con todos ellos. La incorporación de la PCT > 0,5 ng/mL como variable adicional resultó en una discreta mejoría de la sensibilidad y valor predictivo negativo de los modelos, pero aún así no se consiguió identificar a todos los pacientes con infecciones más graves. La enfermedad de base, el tipo de tratamiento antitumoral recibido, la presencia de infiltración medular, los días transcurridos desde la administración de quimioterapia, las cifras de leucocitos, monocitos y plaquetas, la PCR basal y a las 24 horas y la PCT basal, se asociaron de forma significativa a la presencia de infección grave en el análisis univariante. La combinación de variables que mejor predice la ocurrencia o no de infección mediante análisis multivariante incluye la cifra de leucocitos y monocitos, la cuantificación de PCT y el tipo de tratamiento antitumoral. Se desarrolló un sistema de puntuación simplificado a partir de estas variables, cuyo área bajo la curva (AUC) ROC resultó 0,716 (IC

95% 0,656-0,777). El sistema de puntuación propuesto contempla las siguientes variables: conteo de monocitos $\geq 100/\mu\text{L}$ o $< 100/\mu\text{L}$ (1 y 2 puntos respectivamente), PCT > 2 ng/mL (7 puntos) y tipo de tratamiento quimioterápico recibido: tratamiento intensidad moderada para neoplasia hematológica (-3 puntos), tratamiento intensivo para tumores sólidos (-1 punto) y tratamiento de intensidad moderada para tumores sólidos (-6 puntos). La puntuación < -1 identifica a los pacientes con bajo riesgo de infección grave con una sensibilidad del 96%, especificidad del 23% y VPN del 90%. Cuatro pacientes fueron erróneamente catalogados como de bajo riesgo, 3 con infecciones de orina y uno con una bacteriemia asociada a catéter por SCN. Ninguno de ellos presentó complicaciones graves.

Discusión: Las posibles diferencias existentes entre las poblaciones de estudio, en cuanto a su composición étnica, enfermedades de base y tipo de tratamiento antitumoral recibido; el espectro de infecciones diagnosticadas y la diferente definición de infección grave utilizada en cada caso, justifican el mal funcionamiento de los modelos testados en la población de estudio. La capacidad discriminatoria de nuestro modelo, osciló de escasa a moderada según el AUC y 4 pacientes clasificados como de bajo riesgo tuvieron finalmente un infección bacteriana. Sin embargo, ninguno de ellos presentó complicaciones graves. La utilidad clínica de los modelos predictivos depende no sólo de su capacidad discriminatoria, sino del tipo de pacientes que son mal clasificados y de las consecuencias de la clasificación errónea. Por tanto, el modelo propuesto, podría ser una herramienta útil para el diagnóstico de los niños con neutropenia febril, ya que permitiría un tratamiento conservador en algunos de ellos, sin exponer a complicaciones graves a los niños mal clasificados. La utilidad clínica real de este modelo debiera ser investigada en nuevos estudios multicéntricos y prospectivos. La aceptación global de un único sistema de predicción del riesgo en niños con neutropenia febril post-quimioterapia sería muy deseable. Son necesarios grandes estudios multicéntricos para establecer que variables caracterizan mejor a los niños con

neutropenia febril de bajo riesgo. Asimismo es necesario alcanzar acuerdos al respecto de la definición de paciente neutropénico de alto y bajo riesgo y sobre cual debe ser el evento que el modelo de predicción del riesgo debe intentar identificar.

SUMMARY

Introduction: Fever and neutropenia is a frequently occurring complication in children undergoing treatment for malignancy. During the past decades, routine management for patients with fever and neutropenia has been prompt hospital admission and administration of broad-spectrum intravenous antibiotics. This approach has resulted in a reduction in the mortality rate below 1% in paediatric patients. However, invasive infections are finally diagnosed only in a few children with fever and neutropenia and, therefore, many children are probably over-treated. In recent years, less aggressive treatment, including oral antibiotics and outpatient management, has been proposed for selected low-risk patients. The key requirement for this management strategy is the identification of a predictive model that can safely identify children at a low risk of severe infection. Several low-risk prediction rules have been proposed, but none of them have been universally accepted.

Purposes: To evaluate the reproducibility of 3 clinical decision rules previously proposed in a cohort of Spanish children with fever and neutropenia secondary to chemotherapy. To evaluate the effect of the inclusion of procalcitonin in the previously described low-risk prediction rules, as a parameter independently associated with high risk of severe infection. To identify clinical and laboratory parameters associated with severe infection and to develop a new clinical prediction rule.

Patients and methods: Paediatric cancer patients with fever and neutropenia were observed in a descriptive longitudinal, prospective study to evaluate the impact of different variables on the development of severe infection. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio for each rule were calculated among our cohort of patients. The CDR were considered reproducible if there

was an overlap of the 95% confidence intervals with the values obtained in the original population. Univariate and multiple logistic regression analysis were used to determine the association between the variables and the outcome. A risk prediction score was derived from the optimal multivariate logistic model found.

Results: 363 febrile neutropenia episodes in 148 children were evaluated between November 2006 and December 2014. A severe infection was diagnosed in 41,4% of the episodes. None of the previously proposed clinical decision rules tested were reproducible in the study population, and even more important, with all them, patients with severe sepsis who eventually needed PICU admission would have been misdiagnosed as low-risk patients. Considering PCT > 0,5 ng/mL as a independent marker of high-risk febrile neutropenia combined with the CDR tested, resulted in a weak increase in sensitivity and negative predictive value, but it also failed to identify patients with more severe disease. Underlying disease, anti-cancer treatment, bone marrow infiltration, elapsed time since last chemotherapy, leukocyte, monocyte and platelet counts, CPR levels at admission and 24 hours later and PCT levels were all significantly associated with severe infection by univariate analysis. The combination of variables that best predicted the presence or not of severe infection by multivariate analysis were leukocyte and monocyte counts, PCT level and the type of anti-cancer treatment. A simplified prediction score was derived from these variables; with a ROC curve for the outcome severe infection whose AUC (95% CI) was 0,716 (0,656-0,777). The score used the following variables: monocyte count $\geq 100/\mu\text{L}$ or $< 100/\mu\text{L}$ (1 or 2 points, respectively), PCT > 2 ng/mL (7 points) and type of anti-cancer treatment: moderately aggressive treatment for leukaemia and lymphoma (-3 points), aggressive treatment for solid tumours (-1 point) and moderately aggressive treatment for solid tumors (-6 points). A score < -1 identifies low-risk patients for

severe infection with a 96% sensitivity, 23% specificity and 90% negative predictive value. Four patients were misclassified as low-risk, 3 of them with an urinary tract infection and 1 with a catheter-related bacteraemia caused by a coagulase negative *Staphylococcus*. None of them presented a severe complication.

Discussion: The poor performance of the previously developed CDR when tested in our population might be due to differences among the studied populations regarding ethnicity, underlying diseases and type of anti-cancer treatment; the spectrum of infections and the different definition of severe infection used in the studies. Discriminatory capacity of our model, according to AUC of the ROC curve, was poor/moderate and 4 patients classified as low-risk eventually had a bacterial infection. However, it should be kept in mind that none of these 4 patients had severe complications. Clinical usefulness of predictive models depends not only on its discriminatory capacity, but also on what kind of patients are misclassified and if misclassification has any severe consequences. Therefore, our model could be a useful tool to manage children with febrile neutropenia, since it would allow a conservative treatment in some of them, without exposing misclassified children to severe complications. This score and its clinical usefulness should be tested in new prospective studies. An international consensus about the best CDR to be used in children with febrile neutropenia would be desirable. Large multicenter trials are needed to find and validate parameters to safely identify children with low-risk febrile neutropenia. It is also necessary to reach an agreement about the definition of low and high-risk neutropenic patient, and about what is the medical event that the CDR should identify.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr* 1981; 98: 341-354
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 3: 238: 787-93
3. Papac RJ. Origin of cancer therapy. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 391-398
4. Frei E, Karon M, Freireich EJ, Taylor RJ, Hananian J, Selawry O et al. The effectiveness of combination of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965; 26(5): 642-56
5. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061-5
6. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GK. Granulocytopenia in hospitalized patients. *Am J Med* 1978; 64: 121-6
7. Klastersky J, Weerts D. Recent experience with bacteremia in patients presenting cancer. *Europ J Cancer* 1973; 9: 69-76
8. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freieich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340

9. Sickles EA, Green WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715- 19
10. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JA. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:153-65
11. The EORTC International Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137:14-29
12. Pizzo PA Robichaud KJ, Gill FA et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:194-200
13. Pizzo PA Robichaud KJ, Gill FA et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11
14. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis.* 1966; 19: 667-87
15. Baker RD. Leukemia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses. Mucormycosis, aspergillosis and criptococcosis. *Am J Clin Pathol.* 1962; 37:358-73
16. Hughes WT. Fatal infections in childhood leukemia. *Am J Dis Child* 1971; 122: 283-7
17. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. *Clin Hematol* 1976; 5:249-310
18. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72

19. Walsh TJ, Lee J, Lecciones J, Rubin M, Butler, K, Francis, P; Weinberger M, Roilides E; Marshall D, Gress J . Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis* 1991; 13:496-503.
20. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119:679-94
21. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119:845-57
22. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323- 32
23. Pizzo PA. Fever in Immunocompromised Patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-9
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-e92
25. Abou Saleh M, Ngozi Mafiana R, Al Za'abi M, Vaishnav R, Al Kindi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of chemotherapy-induced neutropenia at a tertiary university hospital in Oman. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 1036-9
26. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-987
27. Nesher L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42:5-13
28. Cordonnier C, Buzyn A, Levenger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in

neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003; 36: 149-158

29. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2006;43 : 447-57
30. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study. Am J Infect Control 2014; 42: 74-6
31. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33:1295- 301
32. Kanamuro A, Tatasumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): S7-S10I
33. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): S25-S31
34. Klastersky J, Ameye L, Maertens A, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2007; 30S: S51-S59
35. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. Rev Chilena Infectol 2013; 30:195-201
36. Gaytan-Martínez J, Avila-Morán M, Mata-Marín JA, Mateos-García E,

- Fuentes-Allen JL, Vela-Ojeda et al. Prevalence of bacterial infections and patterns of bacterial susceptibility among patients with fever, neutropenia, and hematological neoplasias. *Gac Med Mex* 2011; 147 (4): 325-32
37. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18:25-31
 38. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B et al . The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068-75
 39. Nosari AM, Pioltelli ML, Riva M, Marbello L, Nichelatti M, Greco A et al. Invasive fungal infections in lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective experience. *Leuk Lymphoma* 2014; 55:1844-1848
 40. Domenech C, Leick-Courtois C, Bienvenu AL, Pracros JP, Picot S, Blevzac N, et al.. Improvement in the outcome of invasive aspergillosis in a pediatric hematology department: a 10-year review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7): 560-565
 41. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, Angelopoulos CM, Griffin DE, Burke PJ, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis against herpes virus simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99:773-6
 42. Arggawal R, Bansal D, Naru J, Salaria M, Rana A, Minz RW et al. HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1771-1779
 43. Jansen RR, Biemond BJ, Schinkel J, Koekkoek SM, Molenkamp R, de Jong M, et al. Febrile neutropenia: significance of elaborated screening for respiratory viruses, and the comparison of different sampling methods, in neutropenic patients with hematological malignancies. *Virol J* 2013; 10:212

44. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Öhrmalm L, Wong M, Norbeck O et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol* 2010; 47:234-237
45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
46. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. Cefazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Inter Med* 1994; 12:834-44
47. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study group of the Paul Ehrlich Society for chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69:231-43
48. Winston DJ, Ho WG, Brickner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Inter Med* 1991; 115: 849-59
49. Hauer C, Urban C, Slavc I, Gamillscheg A, Lackner H. Imipenem antibiotic monotherapy in juvenile cancer patients with neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7:229-41
50. Ramphal R, Kramer BS, Rand KH, Weiner RS, Shands JW Jr. Early results of a comparative trial of ceftazidime versus cephalotin, carbenicillin and gentamicin in the treatment of febrile granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:A81-A88
51. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemez J Browne M, Commers J, Cotton D et al.

A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-58

52. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4574-81
53. Raad I, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98: 1039-47
54. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003038
55. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003; 82: S105-S117
56. Tam Cs, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Intern Med J* 2011; 41:90-101
57. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada – clinical trials group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-8.
58. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia:

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 436-44

59. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 45; 44 (R-12):1-13
60. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999; 340: 764-71
61. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346: 225-34
62. Walsh TJ, Tippler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004; 351: 1391-402
63. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005; 41:1242-50
64. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high risk, febrile, neutropenic patients: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2009; 48: 1042-51
65. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G et

- al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014, 93:13-23
66. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4): guideline for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or allogenic haematopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014, 15: e327-340
 67. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 988-98
 68. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD004386
 69. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 2013; 92: 433-442
 70. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P et al. Fluorquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution effects of discontinuing prophylactic fluorquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 111-8
 71. Ito JI, Tegtmeier BR, O'Donnell MR. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*; 2006: 354: 90-4

72. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug resistant organisms. *Cancer* 2010; 116:967-73
73. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005; 353: 1052- 4
74. Slavin MA, Lingaratham S, Mileskin L, Booth DL, Cain MJ, Rithie DS et al. Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. *Inter Med J* 2011; 41:102-9
75. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld A et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 1412-45
76. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810
77. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66
78. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1: 37-43
79. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and pediatric cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321-31
80. Castagnola E, Milgorska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin*

Emerg Drugs 2013; 18: 263-78.

81. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C for the International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and treatment of cancer. A European organization for research and treatment of cancer-International Antimicrobial Therapy Group of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2005; 40: 239-45
82. Bow EJ. Infection in neutropenic patients with cancer. Crit Care Clin 2013; 29: 411-41
83. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2009; 46: 259-68
84. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013: 414-22
85. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from the EORTC studies. Br J Haematol 1997; 99: 580-88.
86. Peris Bonet R et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2013. Registro nacional de tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2014 (Edicion preliminar CD-ROM)
87. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015, 65: 5-29

88. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19 (4): 379-90
89. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer of after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-304
90. Wicki s, Keisker A, Aebi C, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. Risk prediction of fever and neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:778-83
91. Hakim H, Flynn PM, Knapp K, Srivastava DK, Gaur A. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623-629
92. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18:72-7
93. Çorapçıoglu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime +amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 59-70
94. Li SD, Chen YB, Li ZG, Wu RH, Qin MQ, Zhou X. Infections during induction therapy of protocol CCLG-2008 in childhood acute lymphoblastic leukemia: a single center experience with 256 cases in China. *Chin Med J* 2015; 128: 472-6
95. Auletta JJ, O`Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer:

a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 501-8

96. Duncan C, Chisholm JC, Freeman S, Riley U, Sharland M, Pritchard-Jones K. A prospective study of admissions for febrile neutropenias in secondary pediatric units in South East England. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 678-81
97. Aledo A, Heller G, Ren L, Gardner S, Dunkel I, McKay SW et al. Septicemia and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric Hematology-Oncology Service. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 215-21
98. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, Haupt R. Bloodstream infections and invasive mycosis in children undergoing acute leukaemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1439-45
99. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycosis in children undergoing treatment for solid tumors: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2413- 19
100. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicenter surveillance study of the Italian Association of Pediatric Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 1999; 35:770-4
101. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischback G, Wenzel HM, Schwaborn D et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:70.

102. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma-a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 514-21
103. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 283-8
104. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, Albayrak C, Dagdemir A, Belet N et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: e69-72
105. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients. 11 year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:135-40
106. Castagnola E, Cesaro E, Giacchino M, Livadotti S, Tucci F, Zanazzo G et al. Fungal infections in children with cancer. A prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:634-9
107. Villarroel M, Avilés CL, Silva P, Guzman AM, Poggi H, Alvarez AM et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia. A prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 816-21
108. Mendoza-Sanchez MC, Ruiz-Contreras J, Vivanco JL, Fernandez-Carrión F, Baro-Fernandez M, Ramos JT. Respiratory virus infections in children with cancer or HIV infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 154-9
109. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovsky B, Constantin J, Tellier R, Allen U et al. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing

chemotherapy for cancer. A prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 700-4

110. Sarashina T, Kobayashi R, Yoshida M, Toriumi N, Suzuki D, Sano H et al. A randomized trial of cefozopran versus cefepime as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1992-5
111. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 579-83
112. Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:610-4
113. Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, Cho Y, Kaneda M, Iguchi A et al. Piperacilin/Tazobactam versus cefozopran for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57: 1159-62
114. Manji A, Lerhbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:353-9
115. Manji A, Lerhbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicilins and carbapenemes in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2295-304
116. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children

with cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4427-38

117. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66
118. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalizations in children with cancer, neutropenia and fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43
119. Domingos da Silva E, Koch Nogueira PC, Russo Zamataro TM, brunow de Carvalho W, Sergio Petrilli A. Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:513–18
120. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 276-80
121. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8
122. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22
123. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51
124. Uys A, Rapoport B, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study

to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk index score. Support Care Cancer 2004; 12: 555-60

125. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol 2006; 24: 4129-34
126. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk index score: a 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21: 1487-95
127. Worth LJ, Lingaratnam S, Taylor A, Hayward AM, Morrissey S, Cooney J et al. Use of risk stratification to guide ambulatory management of neutropenic fever. Intern Med J 2011; 41:82-9
128. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010;Suppl 5:v2526
129. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumors and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. Support Care Cancer 2008; 16:485-91
130. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, Soares-Weser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother 2004; 54:29-37
131. Kern W, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M et al. Oral antibiotic for fever in low risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination

therapy- EORTC Infectious Diseases Group Trial XV. J Clin Oncol 2013; 31: 1149-56

132. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. J Clin Oncol 2008; 26: 606-11
133. Teuffel O, Amir E, Albhai S, Beyene J, Sung L. Cost effectiveness of outpatient treatment for febrile neutropenia in adult cancer patients. Br J Cancer 2011; 104: 1377-83
134. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of Risk Prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 38-42
135. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk of bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996;77 (4): 791-798
136. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol 1996; 14(3):919-924
137. Klassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “ Low Risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000; 18: 1012-19
138. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. Cancer 2001; 92:909-13
139. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enriquez N, O’Ryan M et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever.

J Clin Oncol 2001; 19(14): 3415-3421

140. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becjker A, Cofré J Enríquez N et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. Clin Infect Dis 2002; 35: 678-83
141. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, li C, Okuma J et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 53-9
142. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 436-43.
143. Rondinelli PI, Ribeiro KC, Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28: 665-70
144. Badiei Z, Khaledi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, Razavi AR. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia. A data mining approach. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33:e9-e12
145. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 study. J Clin Oncol 2010; 28: 2008-14
146. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(7): e114-e119
147. Miedema KGE, de Bont ESJM, Oude Nijhuis CSM, van Vliet D, Kamps WA, Tissing WJE. Validation of a new risk assessment model for

predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29: e182-e184

148. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Guiñazu R, Ensínck G et al. A prospective multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9
149. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O`Ryan M et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-8
150. Marcher E, Dubois F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:662-7
151. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2950-64
152. te Poele EM, Tissing WJE, Kamps WA, de Bont ES de. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: what did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72: 45-54
153. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8
154. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2848-52
155. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes

WT. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 36-43

156. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 405-11
157. Dommett R, Geary J, Freeman S, Hartley J, Sharland M, Davidson A et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2843-49
158. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86: 126-34
159. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88:1710-14
160. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784-9
161. Oude-Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SMG, Gietema JA, van der Graaf WTA, Groen HJM et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7437-7444
162. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease. A single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97: 1775-80

163. Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut, Kühne T, Niggli FK, Amman RA. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 423-30
164. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey RM, Bakhshi S. Randomized control trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:635-41
165. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Phillips R, Lehrnbecher T, Sung L. Outpatient and oral antibiotic management of low risk febrile neutropenia are effective in children-a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1135-45
166. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai AMH, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-65
167. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, Lehrnbecher T. Fluorquinolones in children with fever and neutropenia. A systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 431-5
168. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: a randomized, prospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 786-92
169. Teuffel O, Amir E, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011; 127:e279-e286

170. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011;105: 606-11
171. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomized trial. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1427-33
172. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML et al. Inpatient versus outpatient management of low risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3922-29.
173. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and metanalysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e390-e396
174. Schüttrumpf S, Binder L, Hageman T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003; 82: 98-103
175. Kassam A, Chan AKC, Dzolganovski B, Constantin J, Ramphal R, Grant R, Sung L. No association between protein C levels and bacteremia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:647-50
176. Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res* 2010; 59: 339-47
177. Semeraro M, Thomée C, Rolland E, Le Deley MC, Rosselini D, Troalen F et al. A predictor of unfavourable outcome in neutropenic paediatric

patients presenting with fever of unknown origin. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:284-90.

178. Hazan G, Ben-Shimol S, Fruchtmann Y, Abu-Quider A, Kapelushnik J, Moser A et al. Clinical and laboratory parameter dynamics as markers of blood stream infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36:e275-e279
179. Mian A, Becton D, Saylors R, James L, Tang X, Bhutta A, Prodhan P. Biomarkers for stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 238-45.
180. Tang Y, Liao C, Xu X, Song H, Shi S, Yang S et al. Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 50-4
181. Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low risk. *BMC Infect Dis* 2008; 8:28. doi: 10.1186/1471-2334-8-28
182. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein. *Support Care Cancer* 2014; 22: 269-77
183. Nishikawa T, Okamoto Y, Kodama Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kawano Y. Serum derivative of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) in pediatric hemato-oncological patients with neutropenic fever. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 91-4
184. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 228-33

185. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 27: 34: 515-18
186. Mc William S, Riordan A. How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 55-8
187. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin – a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26:S202-S211
188. Von Lilienfeld M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin microbiol Infect Dis* 2004; 23: 539-44
189. Lin SG, Hou TY, Huang DH, Ru He SY, Lin YD, Zhang LY et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia- A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:e182-e188
190. Ek T, Pinkava M, Abrahamsson J. Ara-C fever and Infections after high dose Ara-C treatment in pediatric lymphoid malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 364-9
191. Delebarre M, Dubos F, Marcher E, Garnier N, Mazingue F, de Berranger E et al. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *SIOP Abstracts O131. Pediatr Blood Cancer* 2010; 85:823
192. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, Gonzáles-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 2462-2469

193. Update on the 1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics* 1996; 98:649-658
194. De Pauw B, Walsh TJ, Donnally JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1813-21
195. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, 1974; 19(6): 716-723
196. Stone M. Cross-validated choice and assessment of statistical prediction. *J R Stat Soc B*. 1974; 36:111-133
197. Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999; 33:337-347
198. Madsen K, Rosenman M, Hui S, Breitfeld PP. Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4): 256-262
199. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S53-58
200. Klassen IL, de Haas V, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:868-870
201. Whiting P, Westwood M. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of

tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; 10:36

202. Chemaly FR, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Champlin RE et al. Respiratory syncytial virus infections in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(6): e 376-381
203. Yöntem Y, Ilker D, Yesmin O, Aysen T, Gülcihan O, Özgür C et al. Analysis of fatal cases of pandemic influenza A (H1N1) virus infections in pediatric patients with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30:347-344
204. Ammann RA, Niggli FK, Leibundgut K, Teuffel O, Bodmer N. Exploring the association of hemoglobin level and adverse events in children with cancer presenting with fever in neutropenia. *Plos one* 2014; 9(7): e101696
205. Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 128:e666-677
206. Delebarre M, Marcher E, Mazingue F, Martinot A, Dubos F. Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1786-1791
207. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121(1): 28-33
208. Robinson JO, Lamothe F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial

diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? PLoS One 2011; 6(4): e188886

209. Schalapbach LJ, Aebi C, Otth M, Leibungut K, Hirt A, Ammann RA. Deficiency of mannose-binding lectin-associated serine protease 2 associated with increased risk of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(11): 989-994
210. Kern WV. Risk assessment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006; 42:533-540
211. Santolaya ME, Farfan MJ, De la Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(11):957-96
212. Lamothe F, Jaton K, Prod'homme G, Senn L, Bille J, Calandra T, Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2010;48(10):3510-6
213. Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:258-265
214. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012;7(5

ANEXO

ANEXO

Esta investigación fue parcialmente financiado durante los años 2007 y 2008 por la FUNDACIÓN MMA, INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Título del Proyecto: Tratamiento de la neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes pediátricos con enfermedades hémato-oncológicas: validación de un modelo de predicción de riesgo y eficacia del tratamiento oral.

Investigador principal: Dr. José Tomás Ramos Amador

El proyecto se vehiculó a través de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre, siguiendo todos los estándares metodológicos por ellos indicados

